SERIA „LUCRĂRI FUNDAMENTALE"

Esenţialul în
PEDIATRIE

ediţia a 2-a

Prof. Dr. **Eugen Pascal Ciofu**
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
Şeful Clinicii de Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii
„Grigore Alexandrescu" Bucureşti

Dr. **Carmen Ciofu**
Medic primar pediatrie, şef secţie
Doctor în Medicină
Institutul pentru Ocrotirea Mamei şi Copilului
„Prof. Dr. Alfred Rusescu" Bucureşti

5037
IV 13.437
RM F 13/2004

Editura Medicală AMALTEA
Bucureşti, 2002

Colectivul EDITURII AMALTEA care a contribuit la realizarea acestei lucrări:
Alina Caşcaval, Cristian Cârstoiu, Simona Derla, Antoaneta Dincă, Liviu Dobre, Lucian Dumitrescu, Gabriela Fărcăşanu, Eduard Ignat, Ana Mirela Lazăr, Tatiana Militaru, Ana-Maria Murariu, Lidia Olaru, M.C. Popescu-Drânda, Corneliu Rusu, George Stanca, Mihaela Stanca

tehnoredactare computerizată: AMALTEA TehnoPlus

coperta: Simona Derla, Antoaneta Dincă
redactor: Dr. Alina Caşcaval, Dr. Dana Popescu

editori: ***Dr. M.C. Popescu-Drânda***
Dr. Cristian Cârstoiu

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
CIOFU, EUGEN
Esenţialul în pediatrie / prof. dr. Eugen Ciofu, dr. Carmen Ciofu - Ed. a 2-a - Bucureşti : Amaltea, 2002
600 p.; 28.5 cm.
ISBN 973-9397-43-3

I. Ciofu, Carmen

616-053.2

Esenţialul în Pediatrie / Eugen Ciofu, Carmen Ciofu
ISBN 973-9397-43-3
© 2002 – Editura Medicală AMALTEA
internet: www.amaltea.ro / **email:** office@amaltea.ro

Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate Editurii Medicale AMALTEA.
Nici o parte a acestui volum nu poate fi reprodusă, în nici o formă, fără permisiunea scrisă a Editurii Medicale AMALTEA.

CUPRINS

7 Prefaţă la ediţia I
8 Prefaţă la ediţia a II-a

13 CAP. 1 PEDIATRIA CREŞTERII ŞI DEZVOLTĂRII
13 Creşterea şi dezvoltarea copilului
13 Factori care determină şi influenţează creşterea şi dezvoltarea
15 Metode de apreciere a dezvoltării fizice a copiilor
15 Creşterea şi dezvoltarea somatică şi neuropsihică a copilului

23 CAP. 2 NUTRIŢIE ŞI ALIMENTAŢIE
23 Principii de nutriţie la sugar şi copil
23 Necesarul de apă
23 Necesarul de calorii (aportul energetic)
24 Necesarul de proteine
24 Necesarul de hidraţi de carbon
25 Necesarul de lipide
26 Necesarul de electroliţi şi oligoelemente
27 Necesarul de vitamine
29 Alimentaţia sugarului şi copilului mic
29 Compoziţia laptelui uman
33 Compoziţia formulelor de lapte pentru sugari
34 Tipuri de formule pentru sugari
43 Diversificarea alimentaţiei
44 Tehnica alimentaţiei copilului sănătos şi bolnav

49 CAP. 3 RELAŢIA MAMĂ – COPIL

52 CAP. 4 PEDIATRIE PREVENTIVĂ
53 Vaccinările
53 Contraindicaţiile generale ale vaccinărilor
53 Reacţii vaccinale
54 Vaccinările obligatorii din România
56 Noutăţi privind vaccinările
59 Alte vaccinuri disponibile în România

60 CAP. 5 EXAMENUL CLINIC ÎN PEDIATRIE
60 Anamneza
62 Examenul fizic

68 CAP. 6 ELEMENTE DE GENETICĂ MEDICALĂ
68 Generalităţi
70 Boli cu transmitere cromozomială
72 Boli cu transmitere autozomal dominantă
76 Boli cu transmitere autozomal recesivă
77 Boli cu transmitere X-linkată
78 Boli cu transmitere mitocondrială
81 Boli cu transmitere multifactorială
82 Sfatul genetic

85 CAP. 7 BOLI CARENŢIALE ALE SUGARULUI ŞI COPILULUI
85 Malnutriţia
94 Rahitismul carenţial (comun)
101 Anemia carenţială feriprivă

104 **CAP. 8 NEONATOLOGIE**
104 Nou născutul la termen
110 Evaluarea nou născutului la naştere
114 Nou născutul cu risc
119 Asfixia perinatală
121 Hemoragia meningo-cerebrală la nou născut (HMC)
124 Convulsiile neonatale
127 Sindromul de detresă respiratorie a prematurului
132 Sindromul aspiraţiei de meconiu
133 Infecţia bacteriană perinatală
142 Infecţia virală perinatală
146 Enterocolita ulceronecrotică (EUN)
149 Icterul neonatal
158 Probleme hematologice
163 Probleme metabolice

166 **CAP. 9 PNEUMOLOGIE**
166 Explorarea funcţională pulmonară la copil
172 Infecţii ale căilor aeriene superioare
172 Rinofaringita acută
172 Faringitele acute
173 Adenoidita acută. Hipertrofia adenoidiană cronică (vegetaţii adenoide)
174 Sinuzita acută bacteriană
175 Otita medie
177 Infecţii acute ale căilor aeriene inferioare
177 Infecţii acute ale laringelui şi traheii
182 Epidemiologie şi factori de risc în infecţiile respiratorii inferioare la copil
186 Etiologia nebacteriană a infecţiilor căilor aeriene inferioare
190 Bronşiolita
194 Pneumonii nebacteriene (atipice)
199 Pneumonii bacteriene
220 Pneumonii cu agenţi oportunişti
225 Astmul bronşic
228 Fiziopatologia crizei de astm
228 Forme clinice de astm
230 Probele funcţionale respiratorii în astm
233 Tratamentul astmului
240 Fibroza chistică. Manifestări pulmonare
240 Genetica în fibroza chistică
241 Afectarea pulmonară în fibroza chistică
243 Infecţia pulmonară cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* în fibroza chistică
244 Tratamentul afectării pulmonare în fibroza chistică

247 **CAP. 10 CARDIOLOGIE**
247 Metode de diagnostic în cardiologia pediatrică
251 Malformaţii congenitale de cord
251 Epidemiologia malformaţiilor congenitale de cord
252 A. Comunicarea anormală între circulaţia sistemică şi cea pulmonară (şunt stânga-dreapta)
(Defectul septal atrial; defectul septal ventricular; canalul atrio-ventricular; persistenţa canalului arterial)
259 B. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul stâng
(Stenoza aortică valvulară; SA supravalvulară şi sindromul Williams; coarctaţia de aortă)
263 C. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul drept
(Stenoza pulmonară valvulară izolată; tetralogia Fallot)
267 D. Originea anormală a marilor vase şi a arterelor coronare
(Transpoziţia completă a vaselor mari; transpoziţia corectată a vaselor mari; trunchiul arterial comun; originea anormală a arterelor coronare)
271 E. Anomalia de întoarcere venoasă pulmonară
(Anomalia parţială de întoarcere venoasă pulmonară; anomalia totală de întoarcere venoasă pulmonară)
273 Modalităţi evolutive precoce în cordul congenital operat la copil

277 Transplantul de cord la copil
278 Boli cardiovasculare dobândite
278 Endocardita infecţioasă (EI)
284 Miocarditele acute
288 Pericarditele
290 Tulburări de ritm şi de conducere
298 Boala Kawasaki
302 Cardiomiopatiile primitive
310 Insuficienţa cardiacă
318 Şocul în pediatrie
323 Hipertensiunea arterială sistemică la copil (HTA)

331 **CAP. 11 GASTRO-ENTEROLOGIE**
331 Metode de explorare a tubului digestiv
336 Vărsăturile
341 Hematemeza
341 Constipaţia (funcţională)
343 Sângerarea rectală
344 Durerile abdominale recurente
347 Infecţia cu *Helicobacter pylori* la copil
348 Diareea acută
358 Gastroenterocolita acută gravă
365 Intoleranţa secundară la lactoză
366 Alergia la proteinele laptelui de vacă
368 Sindroame de malabsorbţie
374 Boli inflamatorii cronice ale colonului
376 Parazitoze intestinale
380 Insuficienţa pancreatică exocrină. Fibroza chistică
387 Hepatita cronică virală

395 **CAP. 12 NEFROLOGIE-UROLOGIE**
395 Metode de explorare a aparatului reno-urinar
397 Glomerulonefrita poststreptococică
404 Sindromul nefrotic (SN)
405 Sindromul nefrotic pur
407 Alte forme etiologice şi histopatologice de sindrom nefrotic
408 Infecţia tractului urinar (ITU)
415 Refluxul vezico-ureteral (RVU)
417 Hidronefroza

420 **CAP. 13 HEMATOLOGIE ŞI ONCOLOGIE**
420 Sindroamele anemice
420 Clasificarea anemiilor copilului
421 Anemii aplastice şi hipoplastice
421 Clasificarea anemiilor aplastice şi hipoplastice
421 Anemia hipoplastică congenitală Blackfan-Diamond
422 Anemia constituţională Fanconi
423 Anemii hemolitice
423 Anemii hemolitice congenitale
429 Anemii hemolitice de cauză extrinsecă (dobândite)
433 Hemoglobinuria
435 Splenomegalia, hipersplenismul şi indicaţia de splenectomie
437 Patologia hemostazei
437 Plan de investigaţii în tulburările hemostazei
438 Purpurele trombocitopenice
446 Hemofilia A
452 Hemofilia B
453 Boala von Willebrand (pseudohemofilia)
454 Histiocitoza cu celule Langerhans
458 Leucemia acută
458 Leucemia acută limfoblastică (LAL)
463 Leucemia acută non-limfoblastică sau leucemia acută mieloblastică (LAM)

465 Limfoame
465 Boala Hodgkin
468 Limfoame non-hodgkiniene (LNH)
470 Neuroblastomul (NB)

473 **CAP. 14 REUMATOLOGIE**
473 Reumatismul articular acut (RAA)
478 Bolile autoimune
480 Lupusul eritematos sistemic (LES)
485 Artrita reumatoidă juvenilă (ARJ)
493 Vasculite imune
493 Purpura Schönlein-Henoch
496 Dermatomiozita juvenilă (DMJ)
499 Sclerodermia

503 **CAP. 15 ELEMENTE DE NEUROLOGIE**
503 Metode de explorare paraclinică a sistemului nervos central (SNC)
505 Convulsiile şi epilepsia
506 Epilepsia
507 Descrierea tipurilor clinice de convulsii
509 Clasificarea epilepsiilor
513 Tratamentul epilepsiei
518 Convulsiile ocazionale
518 Convulsiile febrile
520 Paraliziile cerebrale
522 Sindromul hipoton
524 Sindromul de hipertensiune intracraniană

530 **CAP. 16 TOXICOLOGIE CLINICĂ**
530 Generalităţi
531 Epidemiologia intoxicaţiilor acute la copil
532 Diagnosticul intoxicaţiilor
533 Tratamentul general al intoxicaţiilor acute la copil
533 Prevenirea absorbţiei toxicului
537 Grăbirea eliminării toxicelor din organism
539 Neutralizarea toxicelor prin antidoturi specifice
540 Tratamentul nespecific al intoxicaţiilor (terapia de susţinere)
541 Intoxicaţiile acute cu medicamente (supradozajul)
541 Medicamente antidepresive, hipnotice, neuroleptice
545 Medicamente analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii nesteroidice
547 Medicamente stimulante ale sistemului nervos central
547 Alte intoxicaţii medicamentoase (digitală şi derivaţi, atropină şi derivaţi, izoniazidă, fier medicamentos)
550 Intoxicaţii cu substanţe chimice din mediul casnic şi industrial
550 Intoxicaţia acută cu monoxid de carbon
551 Intoxicaţia acută cu alcool etilic
551 Intoxicaţia acută cu alcool metilic
552 Intoxicaţia acută cu etilenglicol
552 Intoxicaţia acută cu derivaţi de petrol
553 Toxice methemoglobinizante
554 Intoxicaţia acută cu substanţe corozive
555 Intoxicaţia acută cu pesticide
558 Intoxicaţia acută cu tetraetil de plumb
559 Intoxicaţia alimentară nebacteriană
559 Intoxicaţia cu ciuperci necomestibile
562 Intoxicaţii acute cu substanţe psihoactive (droguri)
563 Stimulante ale sistemului nervos central
565 Opiacee şi opioide
567 Substanţe halucinogene şi disociative
568 Cannabis: marijuana şi haşiş

569 **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**
574 **ABREVIERI**
576 **INDEX**

PEDIATRIA CREŞTERII ŞI DEZVOLTĂRII

CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA COPILULUI

Mecanismul creşterii şi dezvoltării

Creşterea şi dezvoltarea constituie un proces dinamic, început din momentul concepţiei produsului uman şi continuat până la maturitate, perioadă în care organismul este supus unor permanente modificări morfo-funcţionale şi psiho-intelectuale.

Creşterea are două componente: creşterea cantitativă şi creşterea calitativă.

Creşterea cantitativă se realizează prin procesul de înlocuire a masei organice lezate, pe tot parcursul vieţii, cu mărirea greutăţii şi lungimii organismului. Creşterea se realizează prin: *hiperplazie* (proliferare celulară) şi *hipertrofie* (creşterea de volum celular).

Creşterea calitativă presupune diferenţiere celulară. Mecanismul creşterii şi dezvoltării este condiţionat genetic. ADN-ul deţine şi transmite informaţia genetică ARN-ului mesager la nivelul nucleului. Procesul de transcripţie se face pe o singură catenă a ADN-ului şi este catalizat de o enzimă, numită *transcriptaza*. ARNm determină asamblarea aminoacizilor în proteine la nivelul ribozomilor. Aminoacizii activaţi din citoplasmă se leagă de ARNt şi sunt transportaţi la nivelul ribozomilor, unde ARNm dictează care din aminoacizii transportaţi de ARNt să fie utilizaţi pentru sinteza proteică şi ordinea în care să fie descărcaţi, apoi ARNt este eliberat în citoplasmă pentru a aduce un nou aminoacid.

Lanţul polipeptidic format la nivelul ribozomului va fi eliberat în citoplasmă, unde va suferi alte modificări. Multiplicarea celulară se realizează prin *mitoză* pentru celulele somatice şi prin *meioză* pentru celulele sexuale. Hipertrofia celulară se face prin sinteză proteică. Diferenţierea celulară constă în apariţia de celule specializate pentru o anumită funcţie.

Legile creşterii

Creşterea organismului se desfăşoară conform următoarelor legi:

1. Legea alternanţei: segmentele corpului nu cresc toate în acelaşi timp, ci alternativ (ex. membrele superioare nu cresc în acelaşi timp cu cele inferioare).

2. Legea proporţiilor: pentru fiecare perioadă a copilăriei există un anumit ritm de creştere (mai accelerată la 0-3 ani, mai lentă între 5-7 ani).

3. Legea antagonismului morfologic şi ponderal: în perioada de creştere acumulativă, diferenţierea este redusă şi invers.

4. Legea creşterii inegale: fiecare segment al corpului are propriul său ritm de creştere.

FACTORI CARE DETERMINĂ ŞI INFLUENŢEAZĂ CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA

Factorii exogeni care influenţează creşterea şi dezvoltarea

Modul în care aceşti factori influenţează dezvoltarea organismului depinde de intensitatea şi durata lor de acţiune, ca şi de vârsta la care acţionează. Perioadele cele mai sensibile sunt cele în care procesul de creştere este cel mai rapid (deci primele săptămâni, primele luni, primii ani de viaţă, pubertatea).

1. Alimentaţia este unul dintre factorii care influenţează creşterea încă din timpul vieţii intrauterine. Deficienţele în dieta mamei se vor repercuta asupra stării de nutriţie a fătului. Subnutriţia mamei va determina naşterea de copii cu greutate mică (*small for date* – 24-45% dintre cazuri) şi cu lungime mai mică faţă de normal (în 10% dintre cazuri).

Efectul malnutriţiei intrauterine se va reflecta şi asupra dezvoltării nervoase superioare a copilului, deoarece în perioada intrauterină şi primele 6 luni postnatal celulele nervoase se multiplică, la fel conexiunile dendritice, creşte numărul de celule neurogliale şi are loc mielinizarea. Subnutriţia calitativă a gravidei (carenţa anumitor principii nutritive) poate determina embriopatii şi fetopatii.

Carenţa proteinelor din alimentaţie va determina diminuarea ratei de sinteză a proteinelor în organismului copilului. În carenţa proteică severă pot apărea tulburări enzimatice, hormonale, edeme, tulburări de coagulare.

Carenţa de săruri minerale influenţează mineralizarea scheletului. În contrast cu subalimentaţia, supraalimentaţia precoce va favoriza apariţia obezităţii.

2. Mediul geografic influenţează creşterea prin condiţiile de microclimat: aer, soare, lumină, temperatură, umiditate, presiune atmosferică, raze ultraviolete. Efectele sunt mai mari în primii 5 ani de viaţă.

Altitudinea de peste 1500 m determină un ritm de creştere mai mic, atât în timpul vieţii intrauterine, cât şi postnatal, datorită hipoxiei cronice.

Climatul excesiv se asociază cu o talie mică, pe când climatul temperat pare să fie favorabil dezvoltării în lungime.

Anotimpul: fiecare copil are un ritm sezonier propriu de dezvoltare.

3. Factorii socio-economici care influenţează creşterea staturo-ponderală sunt: condiţiile sanitare, morbiditatea infecţioasă şi parazitară, alimentaţia, locuinţa, stress-ul, profesia părinţilor, dinamica socială, situaţia financiară.

4. Factorii afectiv-educativi: climatul familiei – calm, optimist, care încurajează acţiunile copilului – va favoriza dezvoltarea acestuia, în timp ce o familie în care există stări conflictuale, unde părinţii se ceartă (familiile dezorganizate) va contribui la un ritm de dezvoltare întârziat. Aceasta este originea malnutriţiei de cauză nenutriţională.

Se constată că pentru copiii crescuţi în leagăne există un ritm de creştere mai lent decât la cei crescuţi în familie, dar aceştia, o dată înfiaţi şi îngrijiţi într-un mediu care le oferă afecţiunea necesară, îşi reiau ritmul de creştere.

Dezvoltarea cognitivă este stimulată la copiii proveniţi din familii care se preocupă de educarea lor; la fel se constată şi la copiii proveniţi din familii numeroase, unde fraţii mai mari constituie modele de urmat, la copiii care au frecventat grădiniţa, la copiii educaţi în mediu urban, unde exigenţele educaţionale sunt mai mari decât în mediul rural.

5. Exerciţiile fizice aplicate din primul an de viaţă, la început sub forma masajelor, apoi a gimnasticii pentru sugar, iar pe măsură ce copilul creşte a unui sport adaptat posibilităţilor lui, au un rol favorabil, de stimulare a creşterii şi dezvoltării, prin tonifierea musculaturii, întărirea articulaţiilor, ameliorarea oxigenării, facilitarea termogenezei.

6. Noxele chimice, radiaţiile, diversele traumatisme pot influenţa negativ creşterea şi dezvoltarea.

7. Factorii culturali pot avea efecte limitative în dezvoltarea copilului.

Factorii endogeni care influenţează creşterea şi dezvoltarea

Factorii genetici. Controlul genetic al creşterii este plurifactorial. Ereditatea condiţionează parţial talia definitivă şi dimensiunile copiilor la diferite vârste, ca şi ritmul menstruaţiei şi momentul instalării ei.

Copiii cu talie mare provin din părinţi care au şi ei talie mare.

Negrii nasc copii cu 1-2 cm mai mici în lungime şi 100-200 g mai puţin în greutate, datorită conformaţiei bazinului mamei, care este condiţionată genetic. Ritmul creşterii ponderale este mai accelerat la băieţii negrii.

Factorii genetici au rol major în determinarea inteligenţei, fapt dovedit de gemenii monozigoţi crescuţi separat, în condiţii diferite de mediu şi care au acelaşi coeficient intelectual. Coeficientul de inteligenţă este condiţionat multifactorial şi copiii semănă cu părinţii doar în procent de 50%. Această posibilă „lipsă de concordanţă" poate crea un însemnat sentiment de insatisfacţie, în special în familiile de intelectuali şi un sentiment de frustrare resimţit de genitori, cu consecinţe nefavorabile în interrelaţia părinţi-copii.

Factorii hormonali. Factorii hormonali intervin atât în timpul vieţii intruterine cât şi postnatal.

Hormonii fetali au un rol minor în dezvoltare. Hormonul somatotrop hipofizar se secretă din săptămâna a VIII-a de gestaţie. Controlul secreţiei de STH prin factorul de eliberare hipotalamică se realizează însă după naştere.

Homonii materni provin din hormonii placentari şi hormonii produşi de organismul mamei, care traversează bariera placentară.

Placenta produce gonadostimuline, care vor influenţa dezvoltarea gonadelor fetale, şi prolactină, care are efect asemănător cu STH asupra creşterii fetale. STH, glucocorticoizii, mineralocorticoizii traversează bariera placentară, în timp ce insulina şi hormonii tiroidieni trec în cantitate mică.

După naştere, controlul creşterii şi dezvoltării copilului se află sub influenţa hormonilor axului hipotalamo-hipofizar.

Hipofiza controlează creşterea prin intermediul hormonului somatotrop (STH), hormon antehipofizar, anabolizant. El intervine ca reglator al creşterii. Secreţia inadecvată a lui determină nanism, iar secreţia în exces gigantism.

STH acţionează fie direct asupra receptorilor de creştere, fie prin intermediul unor factori de creştere numiţi somatomedine (somatomedina A, B, C, IGF-1, IGF-2).

STH este secretat pulsatil. Reglarea secreţiei de STH depinde de două neuropeptide hipotalamice: hormonul de eliberare al STH şi somatostatina (hormon inhibitor al eliberării de STH). Reglarea acestor două neuropeptide este dependentă de neurotransmiţători.

STH influenţează creşterea prin favorizarea proliferării condrocitelor în cartilajul seriat, prin participarea la sinteza proteinelor, stimularea catabolismului lipidic, favorizarea retenţiei de azot, apă, sodiu, creşterea resorbţiei tubulare a fosforului şi favorizarea calciuriei.

Tiroida. Hormonii tiroidieni intervin în osteogeneză favorizând hipertrofia condrocitelor din cartilajul de creştere, mineralizarea osoasă, osteoliza şi resorbţia osteoclastelor, stimulează sinteza proteică şi multiplicarea celulară, procesele oxidative tisulare, intervin în metabolismul lipidic.

Timusul are acţiune sinergică cu STH.

Suprarenalele. Glucocorticoizii au acţiune inhibitorie asupra procesului de creştere; mineralocorticoizii stimulează secreţia de ADN şi ARNm.

Pancreasul intervine în creştere prin intermediul insulinei (hormon anabolizant) şi prin glucagon (hormon catabolizant).

Paratiroidele intervin în mineralizarea scheletului prin parathormon.

Glandele sexuale. Hormonii androgeni exercită acţiune anabolizantă asupra muşchilor, oaselor, măduvei osoase, stimulează proliferarea celulelor cartilaginoase, diferenţierea şi maturarea sexuală, iar la pubertate opresc creşterea staturală prin calcificarea cartilajului de creştere.

Factori patologici

Creşterea şi dezvoltarea pot fi influenţate de o serie de factori patologici, cum ar fi: anomalii cromozomiale, afecţiuni viscerale cronice sau cu evoluţie prelungită (fibroza chistică, insuficienţa renală cronică, malabsorbţie).

METODE DE APRECIERE A DEZVOLTĂRII FIZICE A COPIILOR

Aprecierea dezvoltării fizice a copiilor se face prin determinarea periodică a greutăţii, înălţimii, perimetrului cranian, a circumferinţei braţului, grosimii pliurilor cutanate şi a indicilor antropometrici care se înscriu pe fişa copilului.

Aprecierea creşterii unui copil se face prin raportarea valorilor găsite la acesta la valorile medii determinate pentru o anumită populaţie, dintr-o anumită zonă geografică, în corelaţie cu vârsta şi sexul. Valorile găsite se înscriu într-o curbă gaussiană, sub formă de clopot. Valoarea medie se află în vârful clopotului, variaţiile în minus pe ramura ascendentă a curbei, iar variaţiile în plus pe ramura descendentă. Abaterile de la medie se exprimă prin metoda percentilelor sau deviaţiilor standard.

Perimetrul cranian se determină prin măsurare la nivelul cel mai proeminent al craniului, respectiv bose frontale şi protuberanţa occipitală.

La naştere, perimetrul cranian este de 34 cm, corespunzător percentilei 50. Perimetrul cranian creşte în primul trimestru de viaţă cu 2 cm/lună, în trimestrul al doilea cu 1 cm/lună, iar în semestrul al doilea cu 0,5 cm/lună. La vârsta de 1 an perimetrul cranian are 45 cm, la 5 ani 50 cm, iar la 15 ani, 55 cm.

Circumferinţa braţului se determină la jumătatea distanţei dintre acromion şi vârful olecranului. Ea apreciază masa musculară şi depozitele de grăsime.

Pliul cutanat. Grosimea pliului cutanat apreciază depunerile de grăsime şi conţinutul în apa extracelulară. Grosimea pliului cutanat variază între 0,5-1 cm la nou-născut şi 1-2 cm la sugarul mare. Peste aceste valori, se vorbeşte de obezitate.

Aprecierea stării de nutriţie se face prin determinarea următorilor parametri:

1. *Greutatea corporală*
2. *Talie*
3. *Indice ponderal*
   IP = Greutatea actuală/Greutatea ideală pentru vârstă = (0,90-1,2)
4. *Indicele statural (IS)*
   IS = Talia actuală/Talia ideală pentru vârstă = 1
5. *Indicele nutriţional (IN)*
   IN = Greutatea actuală/Greutatea vârstei pentru talie = 1
6. *Circumferinţa medie a braţului*
7. *Pliurile cutanate*
8. *Examenul clinic al copilului*
9. *Criterii biologice şi biochimice*: determinarea proteinemiei, glicemiei, lipemiei, colesterolemiei, sideremiei, zincului seric.
10. *Criterii funcţionale* – urmăresc aprecierea funcţionalităţii aparatelor şi sistemelor: determinarea toleranţei digestive, rezistenţei la infecţii.
11. *Reactivitatea imunologică*
12. *Aprecierea dezvoltării psihomotorii*

CREŞTEREA ŞI DEZVOLTAREA SOMATICĂ ŞI NEUROPSIHICĂ A COPILULUI

Evoluţia generală a dezvoltării copilului cunoaşte 4 perioade şi anume:

1. *Perioada intrauterină* cu 2 etape:
   – embrionară: 0-12 săptămâni;
   – fetală: 13 săptămâni – până la naştere.
2. *Prima copilărie*: de la naştere la 3 ani, cu următoarele etape:
   – etapa neonatală: 0-28 zile;
   – etapa de sugar: 29 zile – 12 luni;
   – antepreşcolar: 1-3 ani.
3. *A doua copilărie*:
   – perioadă preşcolară: 3-6-7 ani.
4. *A treia copilărie*:
   – etapa de şcolar mic: 6-11 ani – fete;
     6-13 ani – băieţii.
   – etapa de şcolar mare: 11-14 ani – fete;
     13-15 ani – băieţii.
   – adolescenţa: după 14 ani (fete) şi 15 ani (băieţi), până la terminarea creşterii.

Creşterea şi dezvoltarea intrauterină

Între a 12-a şi a 14-a zi a ciclului menstrual are loc ovulaţia. După fecundare, în următoarele 6-7 zile oul migrează de-a lungul trompei uterine şi se fixează în mucoasa peretelui postero-superior al uterului.

În primele două săptămâni de la fecundaţie zigotul se transformă în blastocist. În acest timp se produce diferenţierea ţesuturilor. Blastocistul are la exterior trofoblastul, iar în interior discul embrionar. Celulele trofoblastului se vor înfunda în mucoasa uterină, formând un înveliş gros către exterior. Discul embrionar se va diferenţia în ectoderm şi endoderm. În timpul săptămânii a treia se formează mezodermul.

Prin diferenţierea ectodermului vor lua naştere tubul neural, epidermul, anexele, glandele mamare şi salivare.

Din tubul neural se vor forma sistemul nervos, retina, urechea internă, hipofiza şi epifiza.

Din endoderm se vor forma tubul digestiv şi glandele anexe, aparatul respirator, tiroida şi paratiroidele.

Din mezoderm vor lua naştere muşchii, sistemul osteo-articular, rinichii, suprarenalele, căile excretorii, seroasele, sistemul vascular, organele hematopoietice şi limfoide.

În timpul săptămânii a 4-a apar somitele, iar între săptămânile 4-8 se produce o diferenţiere rapidă. Se conturează trunchiul, capul, articulaţiile degetelor de la mâini şi picioare, gura, nasul, ochii, urechile.

În timpul primelor 7 săptămâni de gestaţie embrionul este inert, cu excepţia bătăilor cordului, care încep din jurul vârstei de 4 săptămâni.

Bickenbach a propus un calendar embrionar, care permite o apreciere a timpului în care se formează principalele organe şi, totodată, permite stabilirea retrospectivă a momentului în care a avut loc o agresiune generatoare de malformaţii (fig. 1.1.).

Trimestrul a doilea de viaţă intrauterină durează între săptămânile 13 şi 28 şi reprezintă începutul vieţii fetale, perioadă care se caracterizează printr-o creştere fetală rapidă, în special în lungime şi prin achiziţia de noi funcţii.

Durata normală a sarcinii este de 280±10 zile sau 40 de săptămâni.

Creşterea în greutate este mai lentă în primele două trimestre şi mai accentuată în ultimul trimestru, în timp ce creşterea în lungime este mai mare în primele două trimestre şi mai lentă în trimestrul al treilea al vieţii intrauterine.

Creşterea în lungime în timpul sarcinii se poate calcula în primele 5 luni după formula $\mathbf{L = V^2}$ în care L = lungime, V = vârsta fetală. După luna a cincea se calculează după formula **L = V x 5**.

La naştere, nou-născutul normal are o greutate de 2800-4000 g şi o lungime de 48-52 cm.

Lungimea membrelor superioare şi inferioase este de 18-19 cm. Lungimea capului reprezintă 1/4 din lungimea totală a fătului, perimetrul cranian este de 35 cm, iar perimetrul toracic de 33-34 cm. Sunt prezente 3-4 puncte de osificare (femural distal, tibial proximal, cuboidian şi al capului humeral).

Creşterea şi dezvoltarea în perioada primei copilării

Perioada neonatală. În această perioadă, nou-născutul este caracterizat printr-un ritm rapid de creştere, atât în greutate cât şi în lungime. La sfârşitul primei luni de viaţă copilul are un câştig ponderal de 500-750 g, iar pentru talie de 5 cm.

Perioada de sugar. Ritmul de creştere se menţine accelerat. Majoritatea copiilor născuţi la termen, după scăderea fiziologică în greutate, vor reveni la greutatea avută la naştere în jurul vârstei de 10 zile.

Creşterea în greutate până la vârsta de 1 an se face în felul următor:

- în lunile 1-2-3-4 cu 750 g/lună;
- în lunile 5-6-7-8 cu 500 g/lună;
- în lunile 9-10-11-12 cu 250 g/lună.

Astfel, la vârsta de 4 luni, un sugar îşi dublează greutatea de la naştere, iar la 1 an o triplează.

Creşterea în lungime se va face în fiecare lună cu câte 5-4-3-2-1-1-1-1-1-1-1 cm. În primul an, copilul va creşte în lungime cu aproximativ 20-25 cm.

În primele luni de viaţă se observă o creştere evidentă a ţesutului celular subcutanat, cu maximum de dezvoltare spre vârsta de 9 luni.

La nivelul craniului, fontanela anterioară, care la naştere are dimensiunea normală de 2,5/5 cm se va micşora, pentru a se închide între 9-18 luni.

Fontanela posterioară poate să fie închisă la naştere sau, dacă există, se va închide în primele 3-4 săptămâni.

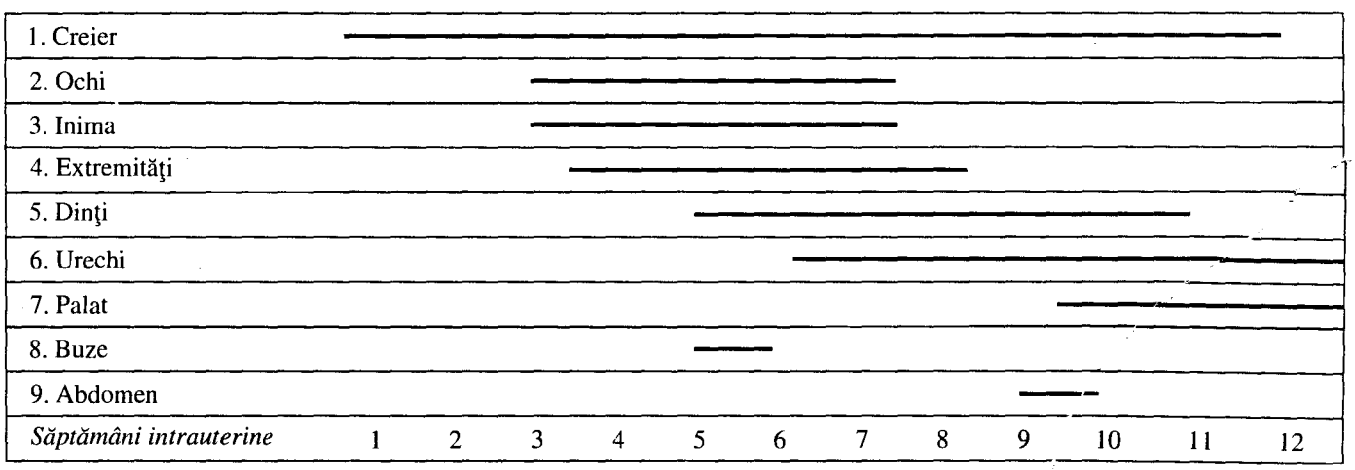


Fig. 1.1. Calendarul embrionar al lui Bickenbach

Perimetrul toracic este de 31 cm la naştere. Ritmul său de creştere în primul an va fi de 3 cm în prima lună, 2 cm în luna a doua, apoi câte 1 cm/lună până la 1 an, când va egala perimetrul cranian.

Dentiţia „de lapte" (temporară, deciduă) apare între 5-9 luni. Ea este compusă din 20 de dinţi. În primul an de viaţă vor apărea, în ordine, următorii dinţi:

- incisivi mediani inferiori (2) la 6-8 luni;
- incisivi mediani superiori (2) la 8-10 luni;
- incisivi laterali (4) la 10-12 luni.

În decursul primului an se va îmbunătăţi funcţia aparatului digestiv, atât prin apariţia dentiţiei, cât şi prin secreţia mai multor enzime, ceea ce va permite trecerea de la alimentaţia exclusiv lactată la alimentaţia diversificată.

În această perioadă se îmbunătăţeşte apărarea antiinfecţioasă. Organismul copilului începe să producă proprii săi anticorpi şi se poate vorbi de o adevărată dezvoltare ontogenetică a imunităţii celulare şi umorale.

Această perioadă se caracterizează şi printr-o dezvoltare neuropsihică rapidă, timp în care copilul îşi diversifică mijloacele de comunicare cu cei din jurul său; este perioada unor importante achiziţii motorii, ca şi a dezvoltării afectivităţii.

Principalele achiziţii care apar în dezvoltarea psihomotorie a sugarului sunt următoarele:

- *1 lună*: poziţie în flexie, hipertonie generalizată musculară; reacţionează global la excitanţi;
- *2 luni*: priveşte câteva secunde o jucărie, zâmbeşte, gângureşte; „zâmbeşte provocat";
- *3 luni*: îşi menţine capul drept, îşi recunoaşte mama;
- *4 luni*: şade sprijinit pentru scurt timp; foloseşte mâna (întinde mâna după obiecte);
- *5 luni*: deosebeşte persoanele străine de cele cunoscute;
- *6 luni*: se întoarce de pe spate pe abdomen, stă mult timp în şezut, uşor sprijinit;
- *7 luni*: stă în şezut pentru scurt timp nesprijinit, emite sporadic silabe *ma, ta, pa, ba,* manifestă teamă faţă de străini;
- *8 luni*: se întoarce de pe spate pe abdomen şi de pe abdomen pe spate, stă scurt timp în picioare, sprijinit de mobilă;
- *9 luni*: se ridică singur pe picioare şi face paşi laterali în pat;
- *10 luni*: umblă în „patru labe" şi poate merge cu prismergătorul;
- *11 luni*: merge ţinut de 2 mâini, înţelege ordine verbale simple (perioada comunicării preverbale);
- *12 luni*: merge ţinut de o mână, are vocabular activ compus din două cuvinte cu semnificaţie precisă.

Perioada de copil mic (antepreşcolar). Ritmul de creştere este mai lent în această perioadă, atât pentru creşterea în greutate, cât şi în lungime. Astfel, copilul va creşte cu 2,5-3 kg/an în greutate şi cu 10-12 cm/an în lungime. În medie, la 2 ani va avea 12 kg greutate şi 85 cm lungime, iar la 3 ani 15 kg greutate şi 95 cm lungime.

Până la vârsta de 3 ani, perimetrul cranian mai creşte cu 1 cm, respectiv ajunge la 48 de cm.

Perimetrul toracic va creşte cu 2 cm/an.

În această perioadă se definitivează erupţia dentară, astfel că la vârsta de 2 ani copilul va avea 14-16 dinţi. Ordinea erupţiei dentare este următoarea:

- primii molari „de lapte" (4) între 18-24 luni;
- caninii (4) apar între 8-24 luni;
- al doilea rând de molari (4) între 24-30 luni.

Se perfecţionează activitatea neuropsihică şi motorie, se dezvoltă limbajul şi relaţiile afective. Către vârsta de un an copilul foloseşte cu adresabilitate primele cuvinte. La început acestea sunt simple, formate din două silabe (ma-ma, ta-ta, pa-pa). Mulţi copii încep însă să vorbească mai târziu. Ei sesizează multe situaţii din jurul lor, ştiu să arate părţile corpului, obiecte din cameră, diferenţiază după nume persoanele din jur, execută mici ordine. Aceasta înseamnă că şi-au însuşit un „limbaj pasiv".

În perioada primilor 3 ani de viaţă progresele înregistrate în învăţarea vorbirii se vor concretiza în elaborarea de propoziţii, la început din 2-3 cuvinte. La vârsta de 18 luni copilul cunoaşte 100 de cuvinte, la 2 ani 200-300 cuvinte, iar la 3 ani 3000 de cuvinte.

Între 10-14 luni, din poziţia verticală, sprijinindu-se cu o mână, copilul se apleacă pentru a ridica cu cealaltă mână o jucărie, fără să-şi piardă echilibrul. La 15 luni ridică un obiect fără să se sprijine. La 18-24 luni apucă şi aruncă mingea cu ambele mâini şi o rostogoleşte cu piciorul.

Creşterea şi dezvoltarea copilului în perioada copilăriei a doua (vârsta preşcolară)

În această perioadă, creşterea este mai lentă. Creşterea în lungime poate fi apreciată după formula:

L = 5V + 80

unde L = lungimea;
V = vârsta copilului.

Creşterea în lungime este de 6-8 cm/an în această etapă.

Creşterea în greutate va fi calculată după formula:

G = 2V + 9

unde G = greutatea;
V = vârsta copilului.

Creşterea se face cu 2 kg/an.

Configuraţia corpului se schimbă. Lordoza şi abdomenul proeminent din prima copilărie vor dispărea. Masivul facial creşte proporţional mai mult decât cel cranian. Membrele cresc alternativ, la 3 ani cele superioare, iar la 4 ani cele inferioare.

La 4-5 ani, copilul atinge un grad de dezvoltare motorie care îi permite să execute mişcări izolate cu diferite segmente ale corpului (se învaţă mersul pe tricicletă). Execută mişcări cu dificultate crescândă (sărit, cătărat). La 3 ani urcă scările alternând picioarele, iar la 4 ani le coboară alternativ.

Limbajul se perfecţionează. La 3 ani copilul ştie să folosească „EU", „TU", „EL". Începe să folosească verbele nu numai la prezent, ci şi la trecut şi viitor, percepe noţiunea de feminin şi masculin. Este vârsta „De ce?", „Cum?", „Pentru ce?".

La 4 ani îşi stabileşte o anumită independenţă şi se adaptează la programul zilnic fixat de adulţi.

Către 6 ani, toate funcţiile motorii sunt stăpânite fără dificultate, apare gândirea logică.

Creşterea şi dezvoltarea în perioada copilăriei a treia

Creşterea şi dezvoltarea în perioada şcolară. Creşterea este lentă, dar se va accentua în perioada prepubertară, când se va înregistra un salt de creştere.

Creşterea în greutate se face în medie cu 3,5 kg/an, iar în înălţime cu 6 cm/an.

Creşterea perimetrului cranian este foarte lentă. Între 6-12 ani perimetrul creşte de la 51 la 53-54 cm. La sfârşitul acestei perioade creierul atinge dimensiunile de adult.

Anii de şcoală constituie o perioadă de activitate fizică intensă. Coloana vertebrală devine mai puternică, dar în acelaşi timp este expusă şi deformărilor, prin poziţii incorecte.

În jurul vârstei de 7 ani erupe primul dinte permanent şi primul molar. Începând de la această vârstă, înlocuirea dinţilor se face cu un ritm de aproximativ 4 dinţi pe an, pe o perioadă de 5 ani. Cel de al doilea molar permanent erupe la vârsta de 14 ani, iar al treilea molar poate să nu apară nici până la 20 de ani.

O dată cu detaşarea de familie, copilul începe să-şi petreacă mai mult timp în afara acesteia, la şcoală sau la joacă. Apar situaţii conflictuale între părinţi şi copii.

Creşterea şi dezvoltarea copilului la pubertate. În această perioadă au loc transformări de maturare fizică, cognitivă, psiho-socială. Pubertatea se încheie o dată cu apariţia primei menstruaţii (menarha) pentru fete şi a spermatogenezei pentru băieţi. La sfârşitul pubertăţii organismul este apt pentru reproducere şi intră într-o nouă etapă, adolescenţa.

Trecerea de la pubertate la adolescenţă era evaluată clasic, pe aprecierea maturaţiei osoase, a creşterii în greutate şi lungime, a modificărilor de dentiţie.

Toţi aceşti parametri s-au dovedit a fi imprecişi. De aceea, s-a introdus pentru evaluare, ca fiind un criteriu mai exact, aprecierea maturizării sexuale, care se corelează bine şi cu dezvoltarea scheletică, a taliei şi a greutăţii.

Aprecierea maturităţii sexuale se bazează pe cronologia apariţiei caracterelor sexuale secundare, respectiv, aprecierea dezvoltării organelor genitale externe, apariţia pilozităţii pubiene, axilare, faciale pentru băieţi, iar pentru fete dezvoltarea sânilor şi pilozitatea pubiană.

Achiziţia secvenţială a acestor semne de pubertate a fost descrisă de Tanner în 5 stadii (tabel 1.1), separat pentru organele genitale externe şi pentru apariţia pilozităţii pubiene pentru băieţi, a pilozităţii pubiene şi dezvoltarea sânilor pentru fete.

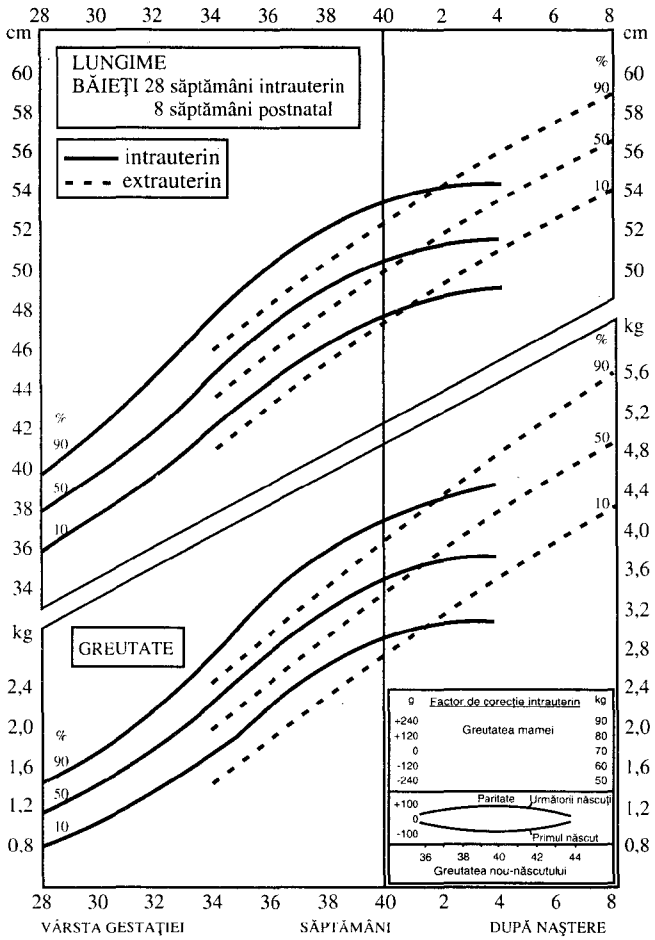
O dată cu dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, copilul trece printr-o perioadă de creştere accelerată în

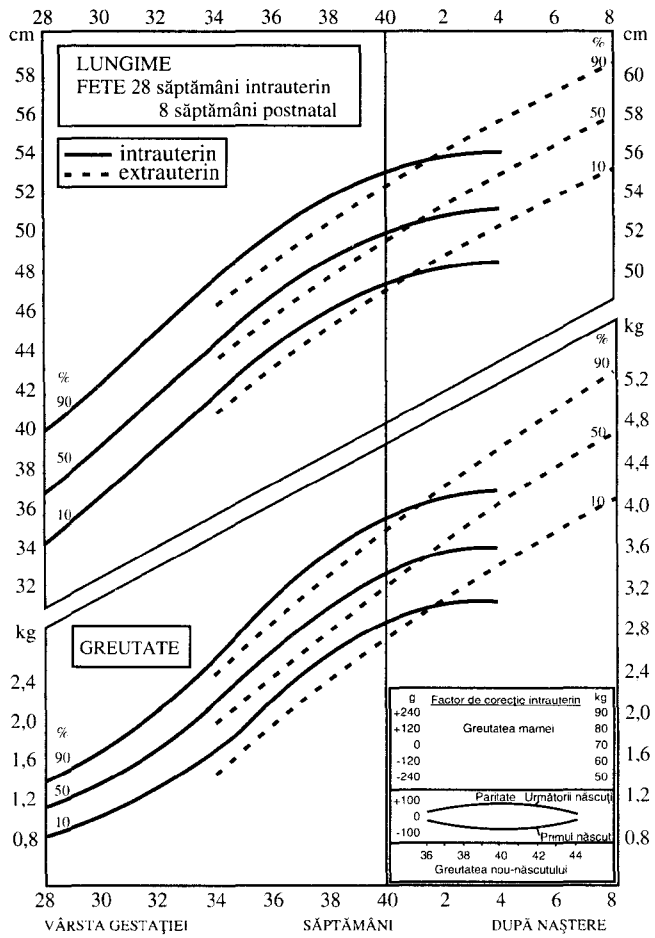
Tabelul 1.1. Stadiile Tanner de apreciere a maturizării sexuale

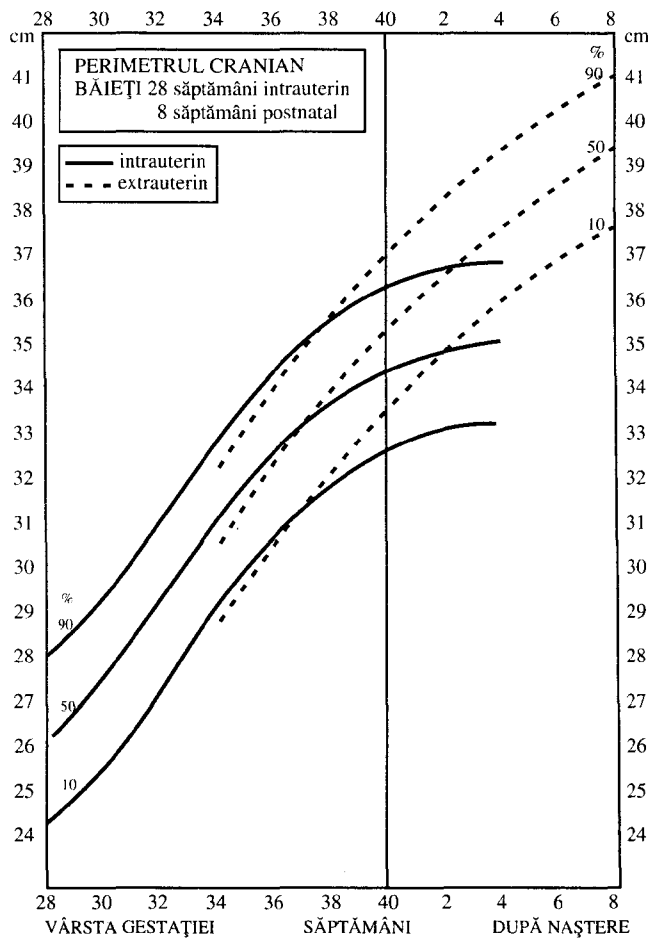
Stadiu	Băieţi		Fete
	Organe genitale externe	Pilozitate	Sâni
I (infantil)	0	0 (sau peri fini)	0
II	Mărirea progresivă a testiculelor şi a scrotului	Păr mic şi pigmentat pe regiunea pubiană	„Mugure", sânul creşte puţin în diametru, creşte în dimensiune areola
III	Penisul creşte în lungime	Păr mai des, deschis la culoare, depăşeşte pubisul	Sânul şi areola mamară au dimensiuni mari şi încep să semene cu sânul de adultă, cu contur lateral rotund
IV	Penisul creşte considerabil în lungime şi grosime; la fel testiculele şi scrotul, care se hiperpigmentează	Părul are configuraţia de la adult, dar este mai rar	Areola mamară cu aspect de disc, care se proiectează deasupra celei de-a doua rotunjimi care e sânul
V	Dezvoltare deplină	Este deplin dezvoltat, cuprinde abdomenul inferior şi coapsele	Cele două forme suprapuse confluează şi generează un aspect neted, rotund, caracteristic sânului de femeie tânără

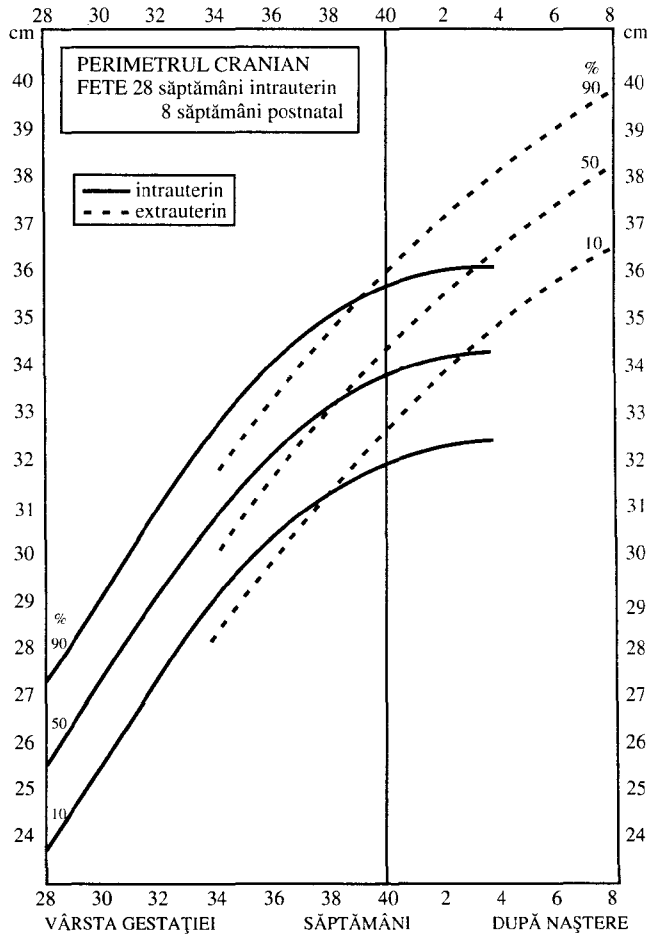
greutate şi înălţime, corespunzătoare intrării în acţiune a hormonilor sexuali. În procesul de creştere este implicat nu numai scheletul, ci şi muşchii, ţesutul adipos şi viscerele. Se schimbă raportul trunchi-membre (datorită vitezei de creştere care diferă pentru cele două segmente), raportul umăr/şold (diferit pentru fete şi băieţi), tipul de dispoziţie a grăsimii şi silueta adolescentului începe să semene cu a unui tânăr de sex masculin sau feminin. Perioada de viteză maximă a creşterii precede instalarea menstruaţiei la fete şi este contemporană cu dezvoltarea avansată a organelor genitale externe la băieţi. Viteza creşterii este de 5-10 cm/an, pentru băieţi şi 6-9 cm/an pentru fete. Dezvoltarea maximă a musculaturii are loc la 14 luni de la vârful de creştere accelerată.

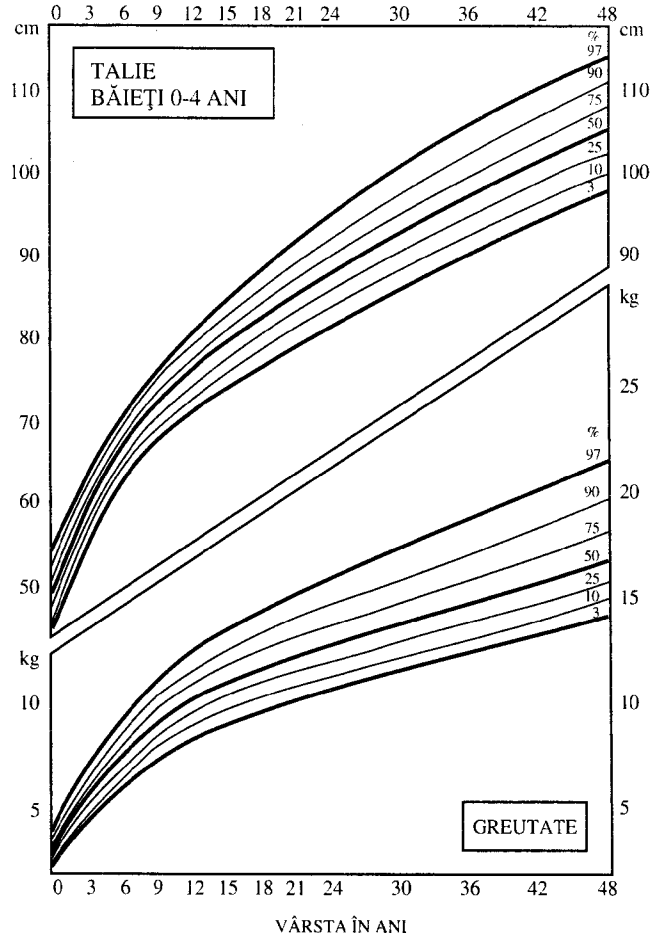
Insidios, apar modificări comportamentale, care vor defini temperamentul tânărului. Se remarcă tendinţa la acţiuni independente, creşte spiritul de iniţiativă, se dezvoltă capacitatea de sinteză şi abstractizare. Apar preocupări pentru problemele sexuale şi interesul pentru sexul opus. Este perioada din dezvoltarea unui individ când efortul educaţional trebuie să fie maxim, când se obţin maximum de performanţe privind acumularea de cunoştinţe şi imprimarea unei discipline în muncă şi gândire.

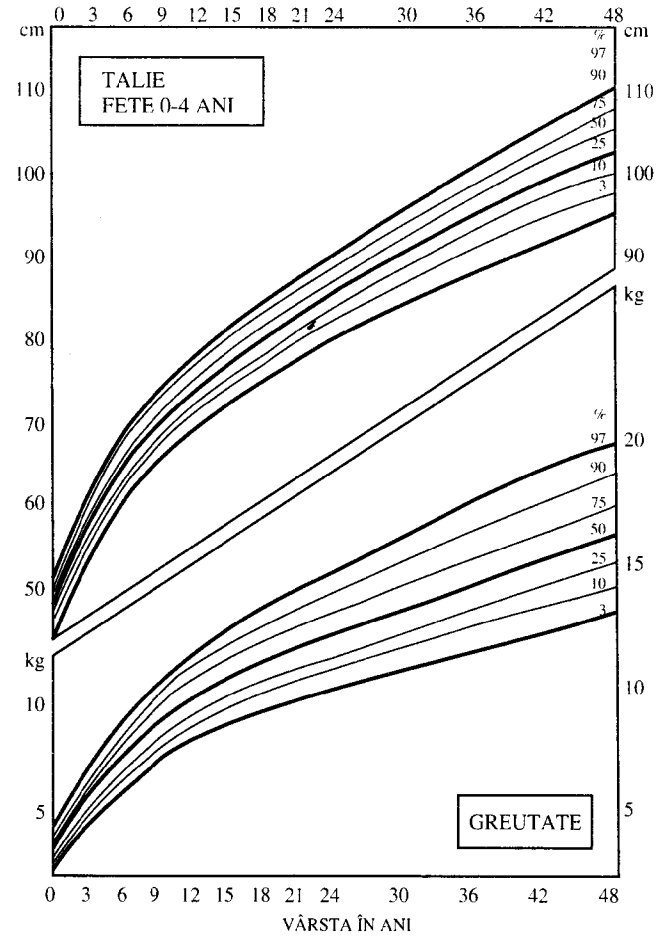

LUNGIME
BĂIEŢI 28 săptămâni intrauterin
8 săptămâni postnatal
intrauterin
extrauterin
GREUTATE
Factor de corecţie intrauterin
Greutatea mamei
Paritate
Următorii născuţi
Primul născut
Greutatea nou-născutului
VÂRSTA GESTAŢIEI
SĂPTĂMÂNI
DUPĂ NAŞTERE

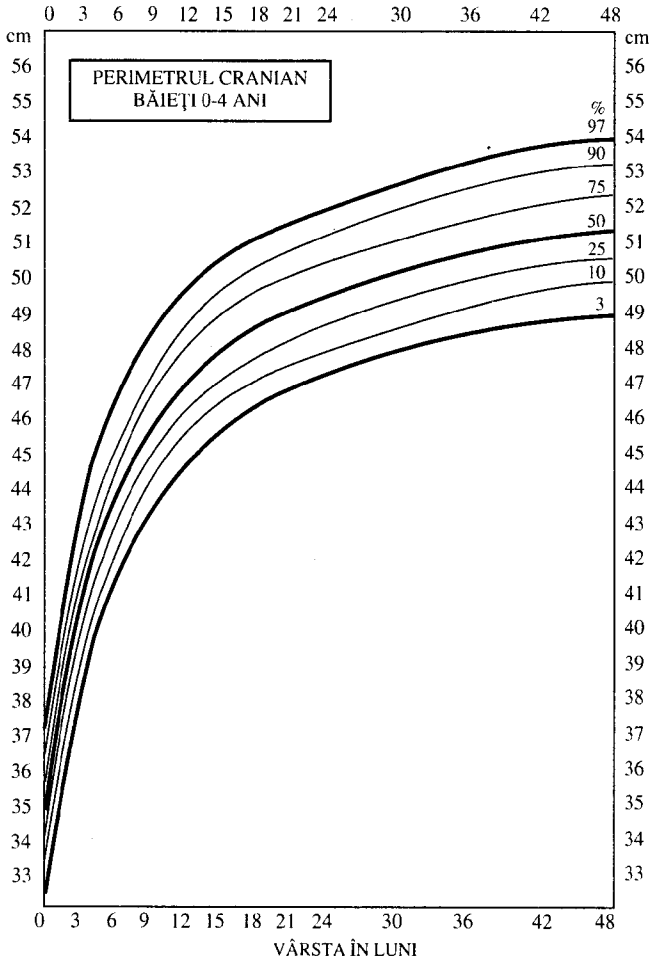

LUNGIME
FETE 28 săptămâni intrauterin
8 săptămâni postnatal
intrauterin
extrauterin
GREUTATE
Factor de corecţie intrauterin
Greutatea mamei
Paritate
Următorii născuţi
Primul născut
Greutatea nou-născutului
VÂRSTA GESTAŢIEI
SĂPTĂMÂNI
DUPĂ NAŞTERE

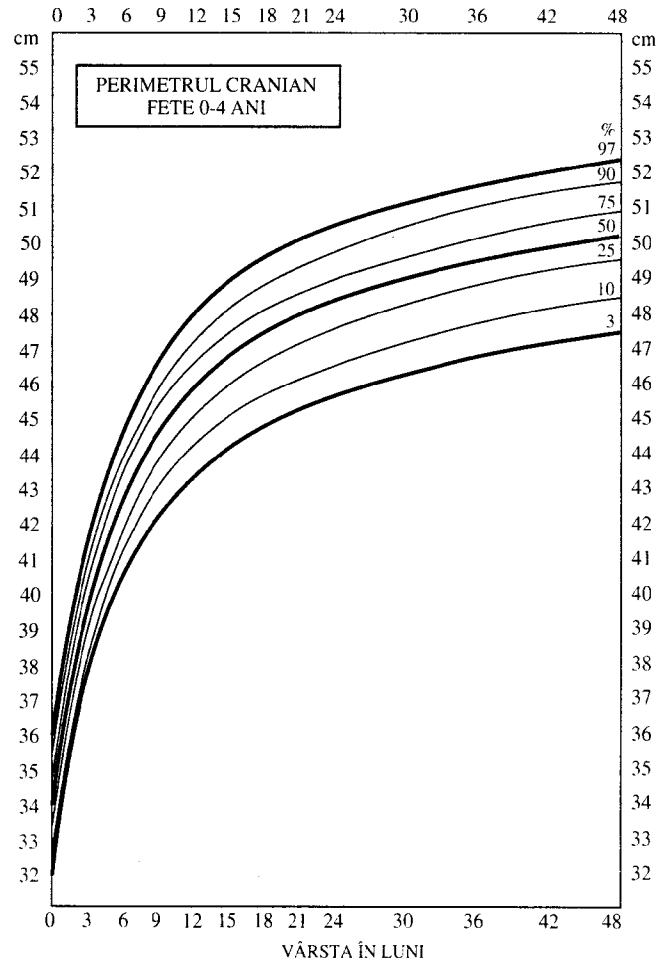

PERIMETRUL CRANIAN
BĂIEŢI 28 săptămâni intrauterin
8 săptămâni postnatal
intrauterin
extrauterin
VÂRSTA GESTAŢIEI
SĂPTĂMÂNI
DUPĂ NAŞTERE

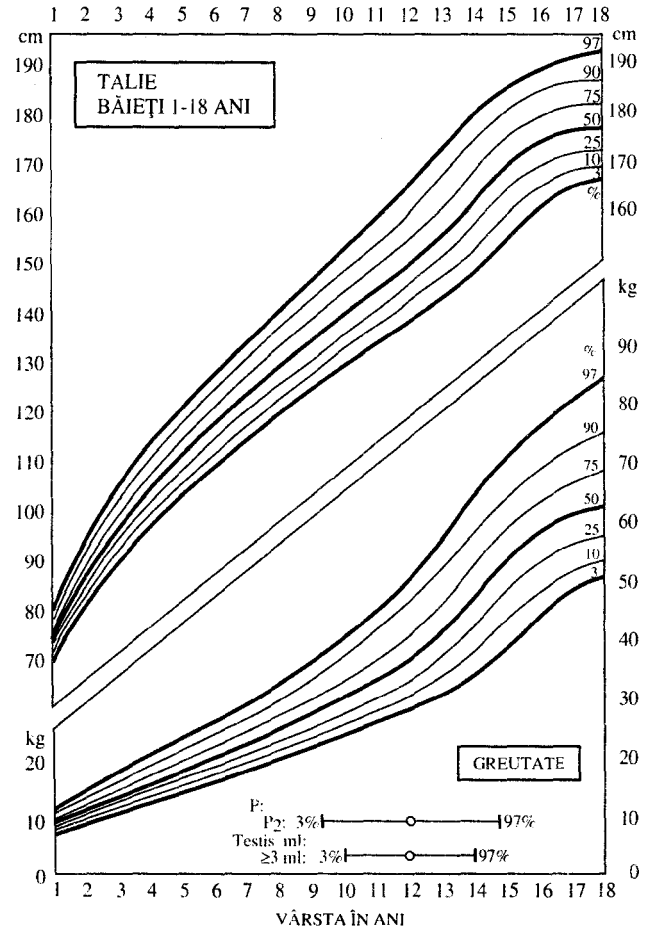

PERIMETRUL CRANIAN
FETE 28 săptămâni intrauterin
8 săptămâni postnatal
intrauterin
extrauterin
VÂRSTA GESTAŢIEI
SĂPTĂMÂNI
DUPĂ NAŞTERE

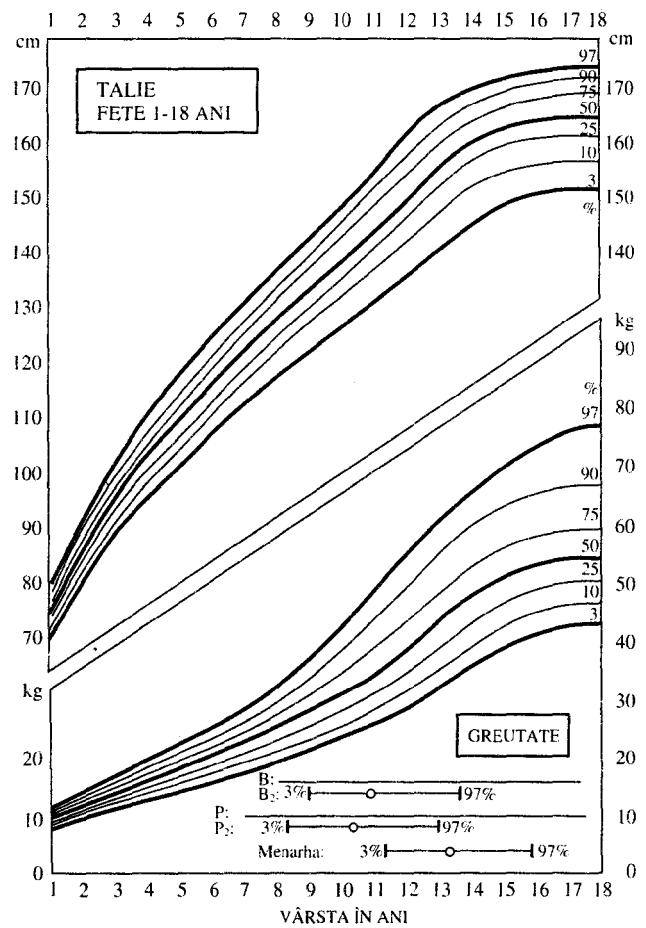

TALIE
BĂIEŢI 0-4 ANI
GREUTATE
cm
kg
%
97
90
75
50
25
10
3
0 3 6 9 12 15 18 21 24 30 36 42 48
VÂRSTA ÎN ANI

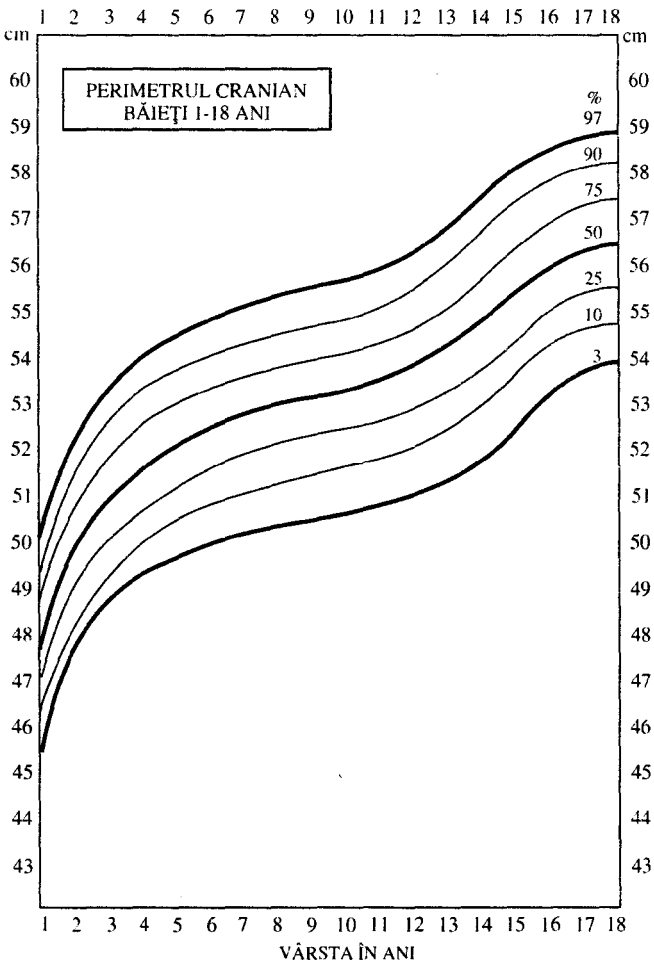

TALIE
FETE 0-4 ANI
GREUTATE
cm
kg
%
97
90
75
50
25
10
3
0 3 6 9 12 15 18 21 24 30 36 42 48
VÂRSTA ÎN ANI

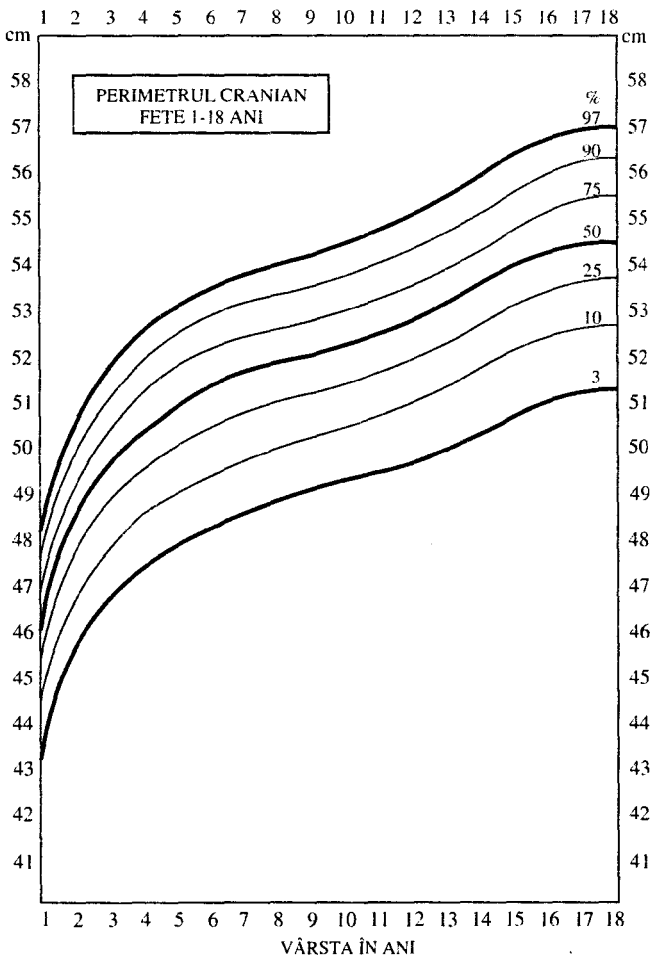

PERIMETRUL CRANIAN
BĂIEŢI 0-4 ANI
cm
%
97
90
75
50
25
10
3
0 3 6 9 12 15 18 21 24 30 36 42 48
VÂRSTA ÎN LUNI


PERIMETRUL CRANIAN
FETE 0-4 ANI
cm
%
97
90
75
50
25
10
3
0 3 6 9 12 15 18 21 24 30 36 42 48
VÂRSTA ÎN LUNI


TALIE
BĂIEŢI 1-18 ANI
cm
kg
%
97
90
75
50
25
10
3
GREUTATE
P:
P2: 3%
97%
Testis ml:
≥3 ml: 3%
97%
VÂRSTA ÎN ANI


TALIE
FETE 1-18 ANI
cm
kg
%
97
90
75
50
25
10
3
GREUTATE
B:
B2: 3%
97%
P:
P3: 3%
97%
Menarha: 3%
97%
VÂRSTA ÎN ANI


PERIMETRUL CRANIAN
BĂIEŢI 1-18 ANI
cm
%
97
90
75
50
25
10
3
VÂRSTA ÎN ANI


PERIMETRUL CRANIAN
FETE 1-18 ANI
cm
%
97
90
75
50
25
10
3
VÂRSTA ÎN ANI

NUTRIŢIE ŞI ALIMENTAŢIE

PRINCIPII DE NUTRIŢIE LA SUGAR ŞI COPIL

Nutriţia ar putea fi definită ca un ansamblu de funcţii ale organismului care asigură transformarea, asimilarea şi utilizarea alimentelor sau a substanţelor nutritive (alimentaţie parenterală) pentru a se asigura nevoile de creştere şi dezvoltare corespunzătoare vârstei, o activitate fizică şi intelectuală adecvată, promovând o bună stare de sănătate.

Necesarul de apă

Apa, constituent esenţial al organelor şi ţesuturilor, vehicul pentru excreţia metaboliţilor de către rinichi, constituent al sudorii cu rol esenţial în termoreglare, umidificator al căilor respiratorii, este inclusă între substanţele nutritive. Cantitatea de apă din organismul copilului (70-75%) este diferită de cea de la adult (60-65%), iar necesarul de apă la vârstele mici este sensibil mai mare decât la vârsta matură. Pierderile insensibile se raportează la suprafaţa corporală şi, cu cât este mai mic, sugarul are o suprafaţă corporală mai mare corespunzătoare fiecărui kg/greutate. Se adaugă incapacitatea de concentrare a urinei la vârstele mici, aşadar pierderi urinare care depăşesc 40-50% din volumul de lichide ingerat. În condiţii de temperatură ambiantă crescută (sau fototerapie!) precum şi în condiţii patologice (pierderi digestive, lipsa de aport) sugarul mic îşi păstrează cu dificultate balanţa hidrică, având mare tendinţă de deshidratare. Nevoile de lichide depind de vârstă, dar şi de conţinutul caloric al alimentelor. Pentru fiecare 100 kcal sunt necesare 12 g apă, şi aceasta variabil, după raportul diferitelor macronutriente din compoziţia hranei. Sugarul mic, alimentat natural, nu necesită suplimentarea cu ceai a aportului hidric, chiar în condiţii de temperatură ambiantă crescută (tabel 2.1.).

Necesarul de calorii (aportul energetic)

Raţia calorică a sugarului este raţia cu care creşte. O curbă ponderală satisfăcătoare este cea mai bună dovadă a unui aport caloric adecvat. Foamea este un mecanism fidel, ca indicator al nevoilor calorice la sugarul şi copilul sănătos. Acest mecanism începe să funcţioneze după vârsta de 6 săptămâni. Pentru prematuri, postnatal se doreşte să se obţină un ritm de creştere egal cu cel de creştere intrauterină, ceea ce este posibil cu un aport caloric proporţional mai mare, care să poată susţine acest ritm accelerat (120 kcal/kg). Necesarul caloric depinde de vârstă şi el este repartizat astfel: 50 kcal/kg (sugar) sau 20 kcal/kg (adult) reprezintă metabolismul bazal, la care se adaugă 12-25 kcal/kg/zi pentru activitatea fizică. Necesarul de creştere este de 3-4,5 kcal pentru fiecare gram de spor ponderal. Se prevăd calorii suplimentare pentru acţiunea dinamică specifică a proteinelor (7-8% din cantitatea totală de calorii) precum şi pentru menţinerea echilibrului termic. Pentru nou-născut, limita superioară a aportului caloric este de 165-180 kcal/kg/zi, căci peste această valoare caloriile nu mai sunt utilizate adecvat pentru creştere. Nou-născutul creşte într-un ritm optim cu 100 kcal/kg/zi dacă sursa este laptele matern şi cu 10% mai multe calorii dacă sugarul este alimentat artificial. Necesarul caloric în primul an de viaţă se cifrează la 80-120 kcal/kg, urmând ca, pentru fiecare etapă ulterioară de 3 ani, necesarul caloric să scadă cu 10 kcal/kg/zi (tabel 2.2.).

Sursele de azot din alimente sunt valorificate mai eficient în prezenţa unui aport caloric adecvat. Pentru a se obţine o creştere optimă, cu depunere moderată de grăsimi (20%) şi utilizare maximă a proteinelor, este necesar un raport ideal calorii/proteine. Acesta este de 32-35 kcal pentru fiecare gram de proteine. Acest raport asigură o creştere în greutate de 18-20 g/zi. Pentru nevoile zilnice, prematurul cu greutate foarte mică (1180-1500 g,

Tabel 2.1. Necesarul estimat de apă la diferite vârste (ml/kg/zi)

Sugar		Copil	
Prematur cu greutate foarte mică	170 – 200	2 ani	115–125
Nou născut	100–150	4 ani	100–110
3 luni	140–160	6 ani	90–100
6 luni	130–150	10 ani	70–85
9 luni	125–145	14 ani	50–60
12 luni	120–135	18 ani	40–50

Tabel 2.2. Necesarul energetic (kcal/kg) estimat pentru prematur, alimentat enteral (după Klaus)

metabolism bazal	47
activitate musculară minimă	4
stres ocazionat prin scăderea temperaturii ambiante	10
pierderi fecale	15
creşterea, inclusiv termogeneza care rezultă din metabolizare	45
	Total : 121

vârstă gestaţională 27-33 săptămâni) se recomandă un aport caloric de 120 kcal/kg/zi, aportul de proteine fiind de 3,3-3,6 g/kg/zi şi raportul kilocalorii/proteine 32-35. Din metabolizarea unui gram de proteine rezultă 4 kcal, pe când din metabolizarea unui gram de lipide – 9 kcal şi a unui gram de glucide – 4,2 kcal. Un procent de 40-50% din calorii trebuie să rezulte din arderea hidraţilor de carbon, 35-40% din arderea lipidelor şi sub 10% din metabolizarea proteinelor.

Necesarul de proteine

Proteinele sunt constituenţi obligatorii ai alimentelor pentru copii, fiind macronutriente cu rol esenţial în creştere. Proteinele din alimentaţie asigură materialul necesar pentru sinteza hormonilor, a sistemului de apărare imună, dezvoltarea sistemului nervos, sinteza neurotransmiţătorilor etc. Sursa exclusivă de proteine în primele luni de viaţă este laptele uman, respectiv formulele care asigură un aport adecvat calitativ şi cantitativ. Cazeina, zerul şi oul sunt considerate surse ideale de proteine, deoarece conţin toţi aminoacizii esenţiali. Din toţi cei 24 de aminoacizi, 9 sunt esenţiali (nu pot fi sintetizaţi şi trebuie să se găsească obligatoriu în hrana copilului mic). Aceştia sunt: treonina, valina, leucina, izoleucina, lizina, triptofanul, fenilalanina, metionina şi histidina. Dacă ne referim la prematur, se adaugă şi arginina, cistina şi taurina. Taurina se găseşte în cantitate mare în laptele uman şi se adaugă în formulele pentru prematuri deoarece aceştia nu o pot sintetiza din cauza unor deficienţe enzimatice legate de vârstă. Are rol în sinteza substanţelor neurotransmiţătoare şi în desăvârşirea funcţiilor retinei. Unele proteine din laptele uman nu sunt absorbite (lactoferina, IgAs), dar ele conferă calităţile antiinfecţioase ale laptelui uman, neavând rol în nutriţie. Proteinele din alimentaţie care nu sunt specio-specifice (alte surse decât laptele uman) pot deveni alergenice (fiind antigenice). Orice copil cu anamneză familială pozitivă pentru alergie poate dezvolta alergie la proteinele laptelui de vacă. În aceste cazuri, se recomandă „întârzierea" introducerii în alimentaţie a proteinelor „străine" (carne, peşte, ou) peste vârsta de 6 luni. Prelungirea alimentaţiei naturale este o metodă eficientă de evitare a alergiei alimentare. Procesul industrial de preparare a formulelor scade potenţialul alergogen al proteinelor din laptele de vacă. Necesarul de proteine depinde de vârstă şi ritm de creştere, precum şi de calitatea sursei utilizate. Pentru prematurul cu greutate foarte mică la naştere, necesarul recomandat de proteine este de 3,2-3,6 g/kg/zi, dar sunt autori care acceptă şi 4 g/kg pentru a asigura postnatal un ritm de creştere identic cu cel intrauterin. Pentru toată perioada de sugar necesarul de proteine este de 2-2,2 g/kg/zi, pentru ca între 1-3 ani să fie de 23 g/zi, între 4-6 ani de 30 g/zi, între 7-10 ani de 34 g/zi, iar la adolescent să ajungă la 50 g/zi. Regimurile hiperproteice la vârstele mici nu sunt avantajoase şi conduc la acidoză şi creşterea valorilor ureei. Regimul hipoproteic se soldează nu numai cu edeme hipoproteice sau malnutriţie de tip kwashiorkor, ci are efecte complexe, căci se vorbeşte de un raport optim între mineralele din alimentaţie (mg) şi cantitatea de proteine (g). Conform directivelor Comunităţii Europene, se vorbeşte de un minim proteic (1,8 g/100 kcal) pentru sugarul alimentat cu formule din lapte de vacă şi de un aport proteic de 2,25 g/100 kcal dacă sursa de proteine este soia. Dacă un produs dietetic se bazează pe hidrolizat de proteine, cu valoare biologică mai mică, minimul proteic trebuie să fie 2,25 g/100 kcal.

Necesarul de hidraţi de carbon

Glucidele sunt macronutriente utilizate în organism ca principală sursă de calorii. Singura formă de depozitare a hidraţilor de carbon este glicogenul, stocat în ficat şi în muşchi. Se găsesc în alimentaţie sub formă de monozaharide (glucoză, galactoză, fructoză), dizaharide (lactoză, sucroză, maltoză) sau polizaharide (amidon). Necesarul de hidraţi de carbon este egal cu cantitatea care asigură 40-50% din nevoile calorice ale copilului. Un regim hipoglucidic (sub 15% din nevoile calorice) conduce la cetoză de foame, iar un regim cu exces de hidraţi de carbon conduce la hiperponderabilitate şi obezitate. Nevoia de glucide este de 12 g/kg/zi pentru sugar şi copilul mic şi de 10 g/kg/zi pentru celelalte vârste. Pentru prematur, nou-născut şi sugarul din primele 4-5 luni, sursa de hidraţi de carbon este reprezentată aproape în exclusivitate de laptele uman sau de formule în care concentraţia de lactoză este de 7%. Pentru digestia lactozei este necesară lactaza, enzimă situată la nivelul marginii în perie a epiteliului intestinal. O parte din lactoză rămâne neabsorbită şi ajunge în lumenul

intestinului gros unde este fermentată de către flora intestinală, asigură un pH acid al scaunelor şi favorizează dezvoltarea lactobacilului bifidus. pH-ul acid favorizează şi absorbţia calciului şi fosforului. Prematurii cu vârsta de gestaţie de 30-34 de săptămâni au o activitate scăzută a lactazei, 50% faţă de valoarea activităţii nou-născutului la termen, motiv pentru care este posibil să nu tolereze formule cu conţinut standard de lactoză (7%). Glucoza se absoarbe printr-un mecanism de cotransport activ, în conjuncţie echimolară cu sodiul. Glucoza se poate absorbi fără hidroliză şi, deci, nu necesită nici o intervenţie enzimatică. Amidonul, un polimer de glucoză, se găseşte în formă lineară sau cu structură ramificată (amilopectine). În condiţii normale, digestia amidonului este asigurată de amilaza de origine pancreatică sau salivară. Nou-născutul digeră amidonul cu ajutorul glucoamilazei intestinale. Rezultă produşi intermediari care sunt hidrolizaţi până la stadiul de glucoză de către sucrază, izomaltază şi maltaz-glucoamilază. Deşi au existat dispute în literatură, s-a demonstrat că nou-născutul poate digera amidonul.

Fibrele (pectina, celuloza, lignina, hemiceluloza), care nu se pot digera şi nu sunt surse de calorii, fac parte de asemenea din grupa hidraţilor de carbon. Fibrele lipsesc din alimentaţia sugarului până în momentul în care se introduc alimente solide (diversificare). Ele asigură consistenţa scaunelor şi participă la reglarea tranzitului intestinal, absorb apa, acizii organici şi mineralele. Nu există date despre rolul fibrelor în reglarea funcţiei intestinale a sugarului, deşi rolul de reglator al tranzitului intestinal îndeplinit de supa de morcovi este bine cunoscut în pediatria clasică. Pentru viitor, se preconizează ideea de a se introduce fibre în formulele pentru sugari, ceea ce ar putea rezolva eventual problema colicilor. S-au realizat deja formule pentru sugari care conţin fibre solubile (Conformil/Milupa, Humana HN/ Humana). Se estimează însă că fibrele din formule ar putea avea şi efecte nedorite, în sensul scăderii absorbţiei substanţelor minerale.

Necesarul de lipide

Lipidele din alimentaţie sunt cea mai importantă sursă energetică, dar li se atribuie şi un important rol structural şi de vehicul pentru vitaminele liposolubile. Majoritatea surselor alimentare naturale de lipide sunt reprezentate de trigliceride (98%). Acizii graşi care intră în compoziţia acestora au catene cu lungime variabilă (de la 4 la 24 atomi de carbon) şi un număr variabil de legături simple sau duble (nesaturate). În funcţie de poziţia dublei legături (ω3 sau ω6), acizii graşi nesaturaţi au funcţii biologice distincte. Absorbţia şi rolul biologic al diferitelor tipuri de acizi graşi variază foarte mult. Digestia şi absorbţia sunt de asemenea diferite în raport cu lungimea catenelor. Trigliceridele cu lanţuri medii (C:8–C:10) se absorb intacte, fără hidroliză prealabilă, direct în circulaţia portală. Acestea, cunoscute sub denumirea internaţională de MCT (*medium chain tryglicerides*) sunt constituenţi indispensabili ai produselor dietetice pentru sugar indicate în afecţiuni în care există tulburări de absorbţie intestinală, dar nu se recomandă în formulele destinate sugarilor sănătoşi alimentaţi artificial.

Acizii graşi esenţiali (EFA: *essential fatty acids*) nu pot fi sintetizaţi în organism, de aceea ei trebuie să se găsească obligatoriu în sursa de alimente. Este vorba de acidul linoleic (C:18:2ω6), acidul alfa linolenic (C:18:3ω3) şi acidul arahidonic (C:20:4ω6), ultimul fiind considerat esenţial facultativ deoarece s-a demonstrat că ar putea fi sintetizat *in vivo* din acidul linoleic. Acidul linoleic din formule trebuie să acopere 3% din calorii (300 mg/100 kcal), acidul alfa-linolenic 50 mg/100 kcal iar raportul acid linoleic/acid alfa-linolenic recomandat de ESPGAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition*) este de 5-15. Aceste „capete de serie" ale acizilor graşi polinesaturaţi mai sunt cunoscute sub numele de PUFA (*polyunsaturated fatty acids*). Din ei, prin desaturări şi elongaţii de catenă, care au loc succesiv în microsomii hepatici sau din creier, se nasc alţi compuşi cu rol esenţial în funcţionalitatea organelor şi sistemelor.

PUFA (*polyunsaturated fatty acids*) sunt componente majore ale lipidelor structurale, care alcătuiesc membranele celulare şi au rol vital în funcţionalitatea acestora (menţinerea integrităţii membranelor şi a funcţiei enzimelor acestora). PUFA au rol în transportul transmembranar, permeabilitatea şi afinitatea receptorilor membranelor celulare. De asemenea, au rol în imunitate ca precursori ai eicosanoidelor, sunt reglatori ai metabolismului colesterolului şi au rol specific în dezvoltarea creierului şi a retinei. Deficienţa lor conduce la creşterea susceptibilităţii la infecţii (modificări structurale ale membranei limfocitare). Efectul antiinflamator al acizilor graşi ω3 este legat de inhibarea producţiei de citokine. Se ştie că 60% din materialul structural al creierului este alcătuit din lipide, dar componentele majore sunt reprezentate de acidul docosahexaenoic (C:22:ω3) şi acidul arahidonic (C:20:4 ω6).

Acizii graşi polinesaturaţi cu catenă lungă (C:20–C:22), cunoscuţi sub denumirea internaţională de LCP (*long chain polyunsaturated fatty acids*) sunt componente integrale ale membranelor celulare cărora le asigură permeabilitatea, susţinând şi activitatea enzimelor legate de membrană. LCP au un rol particular în dezvoltarea creierului fătului şi sugarului mic; astfel, în ultimele luni de sarcină este amplificat transportul transplacentar al acestora, pentru ca în perioada postnatală sursa lor să fie reprezentată de laptele matern. Doar cele mai noi formule speciale pentru alimentarea nou-născuţilor şi prematurilor (formule de ultimă generaţie) conţin LCP, deoarece chiar nou-născutul la termen are o capacitate limitată de desaturare a acizilor graşi.

Concentraţia ridicată a colesterolului din laptele matern a atras atenţia asupra posibilului rol al acestuia în dieta primei perioade de vârstă. Se ştie că el este precursorul hormonilor cu structură sterolică şi are rol în formarea membranelor celulare. Doar o mică proporţie de colesterol poate fi sintetizată de ficatul copiilor prematuri, de aceea formulele speciale pentru prematurii cu greutate foarte mică trebuie să conţină 5 mg/dl colesterol pentru promovarea unui ritm optim de creştere.

Necesarul de lipide în alimentaţie este egal cu cantitatea de lipide care să asigure prin ardere 35-40% din totalul raţiei calorice. Pentru sugar această cantitate este egală cu 3,5-6 g/kg/zi, se majorează la 4,5 g/kg/zi la vârsta de 1-3 ani, după care raţia lipidică se stabilizează la 2 g/kg/zi. Pentru formulele destinate sugarilor, cantitatea de lipide recomandată este de 4,4-6 g/100 kcal, iar minimul lipidic este evaluat la 4,4 g/100 kcal, ceea ce asigură 40% din raţia calorică. Se vorbeşte şi de un minimum lipidic care pare a fi 1,5 g/kg/zi. În schimb, dacă lipidele ajung să acopere 60% din totalul caloriilor, apare cetoza.

Necesarul de electroliţi şi oligoelemente

Sodiul – este principalul electrolit al organismului. Se pare că nevoia de sodiu este de 2,5 mmol/kg pentru nou-născut (este inclus şi necesarul pentru creştere). Necesarul de sodiu scade dramatic la adult, vârstă la care este de numai 0,7 mmol/kg. Dacă raportăm necesarul de sodiu la numărul de calorii, cifra este de 2,5 mmol/100 kcal. Deoarece sodiul nu se găseşte în cantitate îndestulătoare în alimente, în mâncare se adaugă sare de sodiu. Regimul obişnuit al unui adolescent conţine 100-300 mmol/zi. Laptele de vacă are un conţinut ridicat de sodiu (23 mmol/l, în comparaţie cu laptele uman care are numai 6,5 mmol/l), de aceea alimentarea precoce a sugarului cu lapte de vacă induce o concentraţie osmotică ridicată care, în condiţii normale, este compensată de excreţia renală şi nu este urmată de hipernatremie. Aceasta apare doar la vârstele foarte mici (prematuri şi nou-născuţi), când funcţia renală este imatură. S-a susţinut, de asemenea, că un aport excesiv de sodiu în perioada de sugar ar predispune la hipertensiune arterială la maturitate.

Potasiul – este un electrolit predominant intracelular (98%), cea mare cantitate din organism aflându-se la nivelul muşchilor scheletici. Necesarul de potasiu este de aproximativ 2,5 mmol/100 kcal, sursa fiind reprezentată de carne, lapte, cartofi, fructe.

Calciul – este constituentul esenţial al oaselor şi dinţilor (99%). În ultimul trimestru de viaţă intrauterină acreţia de calciu este de 310 mg/zi, cantitate care postnatal nu este acoperită nici de laptele uman, acesta conţinând calciu cu o foarte bună disponibilitate (40 mg/100 kcal). Nou-născuţii alimentaţi cu lapte de vacă dezvoltă convulsii hipocalcemice de cauză nutriţională mai ales datorită raportului inadecvat calciu/fosfor (exces relativ de fosfor) din acesta. Osteopenia foştilor prematuri este o adevărată problemă cu care ne confruntăm în practică, de aceea formulele de start conţin 70-80 mg de calciu/dl. Formulele fără lactoză induc o scădere a aportului de calciu cu 20%, prin reducerea absorbţiei paracelulare de calciu, favorizată de lactoză. Cantitatea de calciu din organism variază cu vârsta; la naştere, cantitatea de calciu este de 8 g/kg, pentru ca la adolescenţă să ajungă la 19 g/kg. Această creştere presupune un aport zilnic de calciu care se cifrează la 180-200 mg. Pentru primele 4 luni de viaţă necesarul zilnic de calciu este de 177 mg (Fomon). El scade la 70 mg/zi între 3-4 ani, pentru a creşte în preajma pubertăţii la 380 mg/zi. Recomandările dietetice sunt în discrepanţă cu aceste nevoi. De exemplu, în Regatul Unit al Marii Britanii se recomandă administrarea zilnică de 600-700 mg de calciu, de la naştere până la 18 ani! *Codex alimentarium* recomandă pentru sugar 50 mg/100 kcal sau 400-600 mg/zi, iar pentru prematur 70-140 mg/100 kcal.

Fosforul – este un constituent principal al oaselor (80%) şi muşchilor (9%), având importante roluri structurale (intră în componenţa fosfolipidelor, nucleotidelor şi ATP-ului). Acreţia intrauterină de fosfor în ultimul trimestru de gestaţie este de 75-85 mg/kg/zi. Aportul postnatal asigură o creştere a cantităţii de fosfor de la 17 g (la nou-născut) la 700 g (la adult). Fomon a sugerat că acreţia de fosfor în cursul procesului de creştere este în medie de 90-100 mg/zi, dar necesarul de fosfor în primele 4 luni de viaţă este de 160 mg/zi, pentru ca la vârsta de 3 ani să scadă la 120 mg/zi. Raportul calciu/fosfor în organism este de 1,7 la naştere şi creşte la 2 la adult, raport care nu se regăseşte în majoritatea surselor de alimente. Formulele pentru sugari propun însă un raport Ca/P de 2/1 sau 1,8/1. Laptele uman conţine 15 mg P/dl, ceea ce explică parţial osteopenia sugarilor alimentaţi natural exclusiv peste vârsta de 6 luni.

Magneziul – este cel mai important cation bivalent intracelular. Cantitatea de Mg la nou-născut este de 760 mg, pentru ca la adultul tânăr această cantitate să se majoreze la 28 g, ceea ce înseamnă o acreţie de Mg de 4 mg/zi. Jumătate din cantitatea de magneziu se găseşte la nivelul oaselor, restul în ţesuturile moi, jucând rol de cofactor enzimatic la nivelul mitocondriilor precum şi un rol important în menţinerea excitabilităţii neuromusculare. Mg este un constituent important al clorofilei şi se găseşte din abundenţă în legumele verzi. Se recomandă un aport zilnic de 60 mg/zi pentru sugar, care va creşte la 300-400 mg/zi la adolescent. Hipomagneziemia este rareori de natură alimentară, fiind mai degrabă o manifestare a tulburărilor de homeostazie.

Fierul – este constituentul principal al hemoglobinei şi mioglobinei. Se mai găseşte în citocromi sau sub formă de fier de depozit (feritina) în ficat şi splină. Fierul circulă în sânge legat de o β globulină, transferina, care în mod normal este saturată doar în proporţie de 30-40%.

Cantitatea de fier în momentul naşterii este de 250-300 mg (75 mg/kg). Ea ajunge la adult până la 4 g (60 mg/kg), ceea ce corespunde reţinerii zilnice a unei cantităţi de 0,5 mg de fier pentru nevoile de creştere. Se contează pe o absorbţie a fierului din alimente de 10%, dar acest procent este influenţat de numeroşi factori. Astfel, fierul conţinut în spanac se absoarbe în cantitate de 1-2% (!), în comparaţie cu fierul din carne care se absoarbe în procent de 10-20% (hemul şi mioglobina se absorb intacte prin mucoasa intestinală). Depozitele de fier existente la naştere sunt suficiente până la vârsta de 4 luni, astfel că alimentaţia lactată, chiar fără supliment de fier, nu conduce la apariţia anemiei feriprive de cauză nutriţională. Prematurii necesită însă suplimentarea alimentaţiei cu fier (care se adaugă în formulă) cu condiţia ca acesta să fie tolerat digestiv. Anemia din primele 6-8 săptămâni de viaţă nu este de cauză nutriţională ci se datoreşte scăderii cantităţii de hemoglobină şi a precursorilor eritroizi – prin inhibiţia postnatală tranzitorie a eritropoezei – precum şi duratei mai scurte de viaţă a hematiilor încărcate cu Hb fetală. Absorbţia mai scăzută a fierului în primele 2 luni de viaţă se datoreşte unor depozite saturate de fier. Între 4 şi 6 luni depozitele se golesc şi cresc precursorii eritroizi. **Abia după vârsta de 6 luni cantitatea de fier necesară creşterii depinde exclusiv de sursele alimentare.** Necesarul de fier recomandat (RDA) este de 6 mg/zi pentru primele 5 luni şi de 10 mg/zi până la vârsta de 1 an. Pentru prematuri se recomandă zilnic un aport de 2 mg/kg, începând cu vârsta de 2 luni. Laptele matern are un conţinut scăzut în fier, dar cu o absorbţie de 40% (condiţionată de prezenţa lactazei, lactoferinei, a acidului ascorbic şi a cantităţii relativ scăzute de cazeină). Formulele de lapte care nu sunt îmbogăţite cu fier conţin 0,07-0,14 mg/100 ml, pe când formulele de start îmbogăţite conţin 0,7-0,9 mg/100 ml, iar cele de continuare 0,7-0,14 mg/100 ml. Dacă se creşte cantitatea de fier din formule, se interferează absorbţia celorlalte oligoelemente şi se modifică gustul.

Zincul – este constituentul unor metaloenzime şi al unor depozite hepatice. Se găseşte în cantitate mare în colostru; concentraţia sa scade în laptele matur. Un sugar alimentat natural primeşte 2 mg/zi sau 0,15-0,40 mg/kg/zi. Conţinutul în zinc al laptelui matern este relativ mic, dar suficient pentru a avea efect protector împotriva acrodermatitei enteropatice descrisă la sugarii înţărcaţi, probabil şi prin prezenţa acidului picatinic (metabolit al triptofanului) cu care zincul formează complexe uşor absorbabile. Prezenţa fibraţilor (lapte de soia) scade absorbţia zincului. Pentru formulele de start, conţinutul în zinc recomandat este de 200-300 µg/100 ml, pe când pentru formulele de continuare concentraţia de zinc recomandată este de 350 µg/100 ml.

Cuprul – se găseşte în depozitul hepatic în momentul naşterii în proporţie de 50% din întreaga cantitate din organism. Doar prematurii care au depozite insuficiente pot prezenta deficit de cupru între 3 şi 6 luni, în cazul în care nu au fost alimentaţi cu formule îmbogăţite. Cuprul din laptele uman, deşi aflat în cantitate mică, dispune de o foarte bună biodisponibilitate. Adausul de cupru în formule creşte potenţialul de oxidare a acizilor graşi, de aceea doar unele formule de start sunt îmbogăţite cu 40 µg cupru/100 ml.

Iodul – este absolut necesar sintezei hormonilor tiroidieni. Principala sursă de iod sunt alimentele, apa fiind o sursă insuficientă. Cantitatea de iod din sol (sursa pentru plante şi animale) este extrem de variabilă. Necesarul de iod pentru adult este de 50-100 µg/zi, dar în timpul sarcinii sau la femeia care alăptează (pentru a compensa pierderile prin glanda mamară) este necesară o suplimentare de 25-50%. Cele mai importante surse alimentare de iod sunt animalele marine (300-3000 µg/kg în comparaţie cu peştii de apă dulce, care asigură doar 20-40 µg/kg). În multe zone de pe glob doar consumul sării iodate asigură necesarul de iod. Prematurul trebuie să primească 30-40 µg/kg/zi, pe când pentru nou-născutul la termen o cantitate de 7-10 µg/kg/zi este suficientă. Formulele pentru sugari trebuie să conţină 35 µg/dl, nivel de iod considerat maxim (recomandările minime pentru formule sunt de 10-20 µg/dl).

Necesarul de vitamine

Vitaminele, descoperite în prima jumătate a secolului XX, sunt cofactori obligatorii pentru metabolism şi creştere. Au fost clasificate în: liposolubile (A, D, E, K) şi hidrosolubile (grupul vitaminelor B şi vitamina C). Necesarul de vitamine este asigurat de o alimentaţie echilibrată, dar el creşte proporţional cu vârsta şi în funcţie de compoziţia alimentelor. De exemplu, cantitatea de vitamina B6 este raportată la cantitatea de proteine din alimentaţie, nevoia de vitamina E este în relaţie cu cantitatea de acid linoleic din dietă etc.

Vitamina A (retinol)

Se găseşte în cantitate mare în lapte, ou, ficat de peşte. Provitamina A (β caroten) este însă de origine vegetală (sfeclă, morcov). Funcţia principală a retinolului este sinteza rodopsinei în celulele cu conuri din retină. Nevoia zilnică este de 10 µg/kg/zi, egală cu 30 ui/kg/zi, deşi dozele recomandate pentru sugari sunt de 450 µg/zi, iar pentru copii de 750 µg//zi. Hipovitaminoza A are ca prim semn scăderea acuităţii vizuale la întuneric (hemeralopie) iar în forma declarată este cunoscută sub numele de xeroftalmie (cornee uscată). Se întâlneşte în ţările Asiei de Sud-Est unde alimentaţia este bazată pe orez, aliment care nu conţine vitamina A. Formulele pentru sugari asigură 250 ui/100kcal.

Vitamina D

Este indispensabilă pentru creştere şi în reglarea metabolismului fosfocalcic, inclusiv osificare. Sursa

principală de vitamina D îşi are originea în piele, unde 7-dehidrocolesterolul furnizat de alimente de origine animală se transformă, sub acţiunea razelor ultraviolete, în colecalciferol (vitamina D3). Pentru ţările cu climat rece şi temperat se contează pe sursele alimentare de vitamina D (peşte, ou, unt) sau pe administrarea medicamentoasă (în primul an de viaţă). Laptele uman conţine o cantitate mică de vitamina D liposolubilă; cu toate acestea, rahitismul apare rar la sugarul alimentat natural, probabil prin coexistenţa unui produs hidrosolubil (sulfat de vitamina D) şi a unui raport optim Ca/P. Laptele de vacă, care conţine cantităţi mici de vitamina D şi un raport inadecvat Ca/P, este considerat un aliment rahitigen. Doza de vitamină D recomandată pentru toate vârstele este de 400 ui/zi (100 μg). Nici formulele de lapte îmbogăţite în vitamina D (400 μg/100 kcal) nu acoperă necesarul, astfel că, pentru condiţiile climatice ale ţării noastre, adausul medicamentos zilnic de vitamina D, până la vârsta de 1 an, este o practică obligatorie.

Vitamina E

Este considerată esenţială pentru creştere şi dezvoltare. Se găseşte în două grupe de substanţe naturale: tocoferoli (α, β, γ, δ) şi tocotrienoli. Forma cea mai activă biologic este α-tocoferolul. Doza recomandată pentru primul semestru de viaţă este de 3 mg/zi, pentru ca pentru perioada următoare de 6 luni să crească la 4 mg/zi. Se recomandă 0,5 mg de α-tocoferol pentru 100 kcal şi 0,5 mg pentru fiecare gram de acid linoleic (0,9 mg pentru 1 g PUFA). S-au acceptat ca normale următoarele valori: α-tocoferol ≥ 0,3 mg/dl (copil) sau ≥ 0,5 mg/dl (adult), raportul vitamina E/lipide totale ≥ 0,6 mg/g la copil şi ≥ 0,8 mg/g la adult. Administrarea medicamentoasă a vitaminei E la prematuri are efect favorabil în prevenirea retinopatiei prin prematuritate. Cel mai important rol biologic al vitaminei E este atribuit acţiunii antioxidante, prevenind distrucţia PUFA. Deficienţa de vitamină E la prematuri poate induce o formă de anemie hemolitică. Sursele naturale de vitamina E sunt reprezentate de uleiurile vegetale (soia, floarea soarelui).

Vitamina K

Sub această denumire sunt reuniţi 10 compuşi liposolubili, unii întâlniţi în vegetale verzi, alţii sintetizaţi de către bacteriile de putrefacţie din lumenul intestinal. Au fost sintetizaţi şi analogi hidrosolubili de vitamina K (fitomenadiona), utilizaţi în scopuri terapeutice. Sursa intestinală de vitamina K este suficientă, astfel încât hipovitaminoza K se semnalează numai în 3 situaţii, şi anume la nou-născuţi, înainte de colonizarea intestinului cu flora saprofită, în sindroame de malabsorbţie, inclusiv atrezie biliară şi după terapie antibiotică orală cu antibiotice cu spectru larg. Alimentarea sugarului cu formule de soia nesuplimentate cu vitamina K poate avea acelaşi efect. Deficienţa de vitamina K conduce la tulburări de sinteză a factorilor de coagulare şi este mai frecventă la sugarii alimentaţi exclusiv natural (în afara oricărei stări patologice), laptele uman asigurând o cantitate minimă de vitamina K. Supradozarea fitomenadionei favorizează hiperbilirubinemia, mai ales la prematurul care asociază şi deficit de G6PD.

Vitamina B1 (tiamina)

Este coenzima enzimelor de decarboxilare; se găseşte în ficat, carne şi germeni de cereale. Necesarul zilnic este de 40 μg/100 kcal, cantitate în general acoperită de alimente, cu excepţia populaţiilor care se hrănesc cu orez decorticat (15 μg/100 kcal) şi care dezvoltă beri-beri.

Vitamina B2 (riboflavina)

Este încorporată în flavin-nucleotide, având rol oxido-reducător. Este distribuită larg în sursele alimentare (lapte, vegetale, carne). Doza recomandată este de 100 μg/100 kcal.

Vitamina B6 (piridoxina)

Formează grupul prostetic al aminotransferazelor, participând, de asemenea, la conversia triptofanului în acid nicotinic. Deficienţa nutriţională este excepţională, piridoxina găsindu-se în foarte multe alimente. Necesarul de vitamină B6 depinde de cantitatea de proteine ingerate. Doza zilnică recomandată este de 0,4 mg/zi la 1 an şi de 2 mg/zi până la 18 ani sau 35 μg/100 kcal.

Acidul nicotinic (niacina)

Este coenzima pentru NAD şi NAPD, cu rol oxidoreducător şi este ubicuitară în sursele alimentare ale omului. Dacă aportul oral de vitamină este insuficient, sinteza niacinei are loc şi în organism, din triptofan, cu participarea vitaminelor B1, B2 şi B6. Aceasta presupune însă un aport oral adecvat de triptofan. Necesarul este de 250 μg/100 kcal şi aceasta este şi cantitatea recomandată în formule.

Vitamina B12 (ciancobalamina)

Are structură asemănătoare inelului porfirinic; pentru a fi absorbită, are nevoie de o glicoproteină secretată de celulele parietale ale stomacului (factor intrinsec). Este cofactor enzimatic şi are rol în mielinizarea sistemului nervos. Deficienţa de vitamină B12 conduce la anemie pernicioasă. Nevoia de vitamină B12 variază între 0,3 μg/zi la sugar până la 3 μg/zi la adolescent.

Vitamina C (acidul ascorbic)

Spre deosebire de plante şi unele animale care o sintetizează din glucoză, pentru om sursele de vitamina C sunt exclusiv de natură alimentară. Numeroasele sale roluri în procesele metabolice fac indispensabilă această vitamină pentru o nutriţie adecvată. Sursele principale

sunt fructele, în special citricele şi vegetalele verzi. Tratamentul termic al alimentelor distruge vitamina C. Se recomandă doze zilnice de 20-30 mg/zi.

ALIMENTAŢIA SUGARULUI ŞI COPILULUI MIC

Compoziţia laptelui uman

Laptele uman este considerat alimentul ideal pentru hrănirea sugarului în primele 6 luni de viaţă, fiind specific speciei. Valoarea energetică, în medie de 67 kcal/100 ml, variază (64-72,3 kcal/100 ml) în funcţie de factori socio-economici, starea nutriţională a mamei, paritate, momentul zilei şi distanţa faţă de data naşterii. Conţinutul energetic variază pe măsură ce perioada de lactaţie progresează şi această variaţie este interpretată ca fiind o adaptare la nevoile sugarului. Valoarea energetică a laptelui uman acoperă nevoile energetice din primul trimestru de viaţă, care după ultimele determinări sunt de 95 kcal/kg/zi. Nevoile energetice sunt asigurate de conţinutul adecvat de macronutriente (proteine, lipide, hidraţi de carbon). Colostrul conţine mai multe proteine, fiind adaptat necesităţilor nou născuţilor.

Proteinele laptelui uman sunt 2 g/100 ml în colostru şi apoi scad la 1,1 g/100 ml (0,7-2,1 g/100 ml). Ele sunt reprezentate de seroproteine, cazeină, proteine de membrană a globulelor de grăsime şi proteine celulare (tabelul 2.3.). Clasic, se considera că raportul cazeină/ seroproteine este invariabil în laptele uman (40/60) dar cercetări recente au stabilit că şi acest raport este variabil (10/90 – 50/50), în funcţie de momentul lactaţiei.

În primele 3 luni de lactaţie, conţinutul în aminoacizi esenţiali este însă stabil (53%) şi asigură necesarul de creştere a sugarului. Azotul neproteic, reprezentând 20-30% din întreaga cantitate de azot (350-560 mg/l), are cea mai mare valoare comparativ cu laptele tuturor speciilor de mamifere. Este reprezentat în special de aminoacizi liberi al căror nivel variază în cel mai înalt grad cu starea de nutriţie a mamei. Cei mai importanţi dintre aceştia sunt: acidul glutamic (sursă de acid α-cetoglutaric necesar ciclului acizilor tricarboxilici, substrat energetic pentru enterocit, element de facilitare a transferului intestinal de zinc) şi taurina (ameliorează absorbţia lipidelor, favorizează colonizarea intestinului cu lactobacil bifidus, are rol de neuromodulator şi neurotransmiţător). Taurina nu va fi încorporată în proteine, dar concentraţia ei este mai ridicată în colostru decât în laptele matur.

Hidraţii de carbon din laptele uman sunt reprezentaţi de mono-, di- şi oligozaharide, dar şi de glicoproteine şi glicosfingolipide. Lactoza (alcătuită dintr-o moleculă de glucoză şi una de galactoză) este principalul constituent din grupa acestor macronutriente şi se găseşte în laptele uman într-o concentraţie de 6-7 g/100 ml. Lactoza nu are numai valoare energetică ci are şi rolul de a stimula sinteza lactazei intestinale; este unica sursă de galactoză (cu rol major în mielinizarea sistemului nervos), favorizează metabolizarea calciului şi fosforului şi, prin fermentare, permite un pH intestinal acid, mediu optim pentru dezvoltarea microflorei. Oligozaharidele sunt reprezentate de 9 structuri dintre care ginolactoza are rol de factor bifidus, cu rol de apărare intestinală.

Lipidele laptelui uman (3-6 g/100 ml) sunt reprezentate în procent de 98-99% de trigliceride, în timp ce colesterolul, esterii de colesterol şi fosfolipidele reprezintă doar 1-2%. Compoziţia şi nivelul lipidelor variază remarcabil cu momentul postpartum, observându-se o creştere progresivă a concentraţiei lipidelor până în a 21-a zi de lactaţie şi o nouă ascensiune după 3 luni, probabil prin creşterea sintezei intramamare, acoperind nevoile calorice în creştere, paralel cu maturarea tubului digestiv. Unii autori au denumit această creştere progresivă a concentraţiei lipidelor „factor de saţietate". Concentraţia acizilor graşi cu catenă lungă este mult mai ridicată în colostru în comparaţie cu laptele matur. Concentraţia acizilor graşi polinesaturaţi scade semnificativ în cursul lactaţiei în timp ce acidul linoleic

Tabel 2.3. Compoziţia şi concentraţia principalelor proteine din laptele matern (după Shraf R, Falkner F, Kleinman R)

Fracţiunea proteică	Componente	Concentratie
Cazeina	β cazeina γ cazeina κ cazeina αs1 cazeina	200-476 mg/100 ml urme 30 mg/ 100 ml urme
Proteine din zer	α-lactalbumina seroalbumina lactoferina feritina IgA secretor (sIgA) proteine derivate din celule alte proteine	50-480mg/100 ml 20-177 mg/100 ml 130-1650 mg/ml 2,1-900 μg/100 ml 26-4080 mg/100 ml 10 mg/100 ml variabile

rămâne constant crescut pe toată perioada lactaţiei. Acizii graşi polinesaturaţi cu catenă lungă se găsesc în concentraţie de 25-42 mg/100 ml ceea ce reprezintă 0,76-1,62% din cantitatea totală de lipide a laptelui uman. Ei sunt precursorii lipidelor structurale, ca şi ai prostaglandinelor, leucotrienelor şi tromboxanilor. Concentraţia de colesterol din laptele uman (liber şi esterificat) scade în timpul lactaţiei, în laptele matur ajungând la 10-20 mg/100 ml. Este un component important al membranelor celulare, precursor al acizilor biliari, al hormonilor sexuali, al vitaminei D3, având, de asemenea, rol esenţial în mielinizarea sistemului nervos central.

Compoziţia electrolitică a laptelui uman variază cu momentul lactaţiei. Sodiul şi clorul scad în laptele matur în comparaţie cu colostrul şi ajung la 12 mmol/l pentru Na, 17 mmol/l pentru K şi 13 mmol/l pentru Cl. Calciul este substanţa minerală esenţială din compoziţia laptelui mamiferelor, a cărei concentraţie variază enorm în cursul lactaţiei. Un procent de 20% din calciu se află legat de grăsimi, 43% de serumproteine, 33,6% în fracţiuni moleculare cu greutate mică şi doar 2,3% legat de cazeină. Raportul Ca/P este însă constant iar conţinutul în calciu al laptelui nu depinde nici de starea nutriţională a mamei şi nici de adausul de vitamina D. Concentraţia de calciu este în medie de 350 mg/l, în timp ce concentraţia de fosfor este de 170 mg/l. Raportul Ca/P, relativ constant, este 2,7 în colostru şi 2 în laptele matur. Fosforul se leagă preferenţial de IgA secretor şi lactoferină. Concentraţia magneziului este variabilă şi ea cu momentul lactaţiei, dar se situează, în medie, la 35-40 mg/l. Conţinutul în fier al laptelui uman descreşte logaritmic cu perioada de lactaţie şi variază larg între 65-5000 μg/l, fără legătură cu nivelul seric al mamei sau suplimentarea cu fier a dietei acesteia. Un procent de 1-4% din fierul din lapte este legat de lactoferină. Pentru primele 4 luni de viaţă (când sugarul îşi dublează greutatea) depozitele de fier prezente la naştere – în cazul unui nou născut la termen – asigură necesarul de fier şi sursa alimentară exogenă de fier nu este obligatorie. După 4 luni însă, pentru a-şi menţine un nivel adecvat de fier, copilul devine dependent de suplimentele exogene de fier, care la prematur se impun începând din luna a 2-a – a 3-a de la naştere. Deşi în primele luni de viaţă aportul zilnic de fier asigurat de laptele uman este de numai 0,30 mg/zi, acesta nu conduce la apariţia anemiei feriprive, datorită absorbţiei şi utilizării optime a fierului (49%). Intră în discuţie în acest caz rolul lactoferinei. Absorbţia excelentă a fierului din laptele uman nu este pe deplin înţeleasă, dar se pare că este în relaţie cu cantitatea mare de lactoză, lactoferină şi conţinutul scăzut în cazeină, fosfate şi calciu din laptele matern, precum şi cu diferenţa de floră intestinală a sugarului alimentat natural faţă de cel alimentat cu formule.

În lapte se mai găsesc zinc (component esenţial al unor metaloenzime), cupru, selenium, iod, fluor, vitamine lipo- şi hidrosolubile (tabelul 2.4).

Factorii funcţionali ai laptelui uman – au rol imunologic specific şi anumite caracteristici metabolice. Peptidele biologic active din laptele de femeie sunt reprezentate de peptide tiro-paratiroidiene calcitonin-like, peptide cu rol reglator gastrointestinal şi hormoni hipotalamo-hipofizari cu rol de creştere. Se poate vorbi de un adevărat sistem imun al laptelui uman, cu rol protector, fiind reprezentat de factori cu acţiune antimicrobiană (vezi tabelul 2.5.), factori antiinflamatori şi alte substanţe bioactive cu rol imunomodulator. Aceste categorii de substanţe sunt multifuncţionale şi interactive.

Tabel 2.4. Comparaţie între compoziţia laptelui uman şi cea a laptelui de vacă. (după Neville MC: *Physiology of lactation.* Clin Perinatol, 1999, 26: 257)

Substanţa	Lapte uman	Lapte de vacă
Hidraţi de carbon		
Lactoză	7,5 g/dl	4,0 g/dl
Oligozaharide	1,2 g/dl	0,1 g/dl
Proteine		
Cazeină	0,2 g/dl	2,6 g/dl
Alfa-lactalbumină	0,2 g/dl	0,2 g/dl
Lactoferină	0,2 g/dl	urme
Ig A secretor	0,2 g/dl	urme
Beta-lactoglobulină	0	0,5 g/dl
Lipide		
Trigliceride	4,0 %	4,0%
Fosfolipide	0,04%	0,04%
Minerale şi alţi constituenţi ionici		
Sodiu	5,0 mmol/l	15 mmol/l
Potasiu	15,0 mmol/l	43 mmol/l
Cloruri	15,0 mmol/l	24 mmol/l
Calciu	7,5 mmol/l	50 mmol/l
Magneziu	1,4 mmol/l	5 mmol/l
Fosfaţi	1,8 mmol/l	11 mmol/l
Bicarbonat	0,6 mmol/l	5 mmol/l

IgA, lactoferina şi lizozimul au important rol protector. Oligozaharidele favorizează dezvoltarea florei intestinale specifice, caracterizată prin creşterea lactobacilului bifidus care permite menţinerea unui pH acid ce protejează copilul împotriva infecţiilor gastrointestinale. Ele inhibă adeziunea bacteriană de suprafaţa celulelor epiteliale, moment esenţial în dezvoltarea infecţiilor. Mucusul din laptele de femeie împiedică aderenţa germenilor bacterieni şi a rotavirusurilor (cea mai comună cauză de enterită infecţioasă la sugar) de suprafaţa intestinală. Datorită acestui sistem imun, rata îmbolnăvirilor digestive la sugarul alimentat natural este evident mai mică decât la cel alimentat artificial, şi această diferenţă este foarte evidentă în familiile dezavantajate economic. Dintre factorii imunologici din laptele uman, celulele reprezintă elemente principale (macrofage, granulocite, limfocite – 10-20%). Dacă ne referim la aspectele umorale ale imunităţii, modelul imunoglobulinelor din colostru, atât de diferit de cel din serul mamei, indică existenţa unui sistem de sinteză locală, în glanda mamară, şi nu o trecere pasivă a acestor componente din serul matern. Nivelul IgA secretor (sIgA) din colostru scade de la 50 mg/ml până la 1 mg/ml, dar în paralel volumul secreţiei lactate creşte şi astfel se consideră că volumul IgA pe care sugarul îl primeşte prin laptele matern este constant. O parte din IgA din colostru este intracelulară, în macrofage. Concentraţia de IgG din lapte este paralelă cu concentraţia din ser, indicând că se secretă pasiv. În laptele matern mai există complement şi antiproteaze (al căror rol rămâne obscur).

Rolul biologic al unor proteine din laptele uman a fost recent redefinit. Există factori de creştere a căror prezenţă a fost demonstrată în urmă cu două decenii. Dintre aceştia cei mai studiaţi sunt EGF (*epidermal growth factor*) şi IGF-1 (*insulin-like growth factor I*) care constituie factori de maturaţie a tractului gastrointestinal, în special la prematur.

Lactoferina este o glicoproteină din zer care leagă fierul. Deşi a mai fost identificată şi în sucul pancreatic, lacrimi şi sudoare, concentraţia sa este substanţială în laptele uman, descrescând de la 5-7 mg/ml în colostru la 1 mg/ml în laptele matur. Doar 6-8% din întreaga cantitate de lactoferină este saturată cu fier (fiecare moleculă poate lega două molecule de ion feric). Recent, lactoferina a fost identificată ca factor de creştere (*enterocyte growth – promoting role*). Se pare că stimulează absorbţia fierului, existând receptori de lactoferină specio-specifici în marginea în perie a intestinului sugarului. Aceasta ar putea explica raritatea anemiei feriprive la sugarii alimentaţi natural. Fixând fierul (element esenţial pentru dezvoltarea multor bacterii), lactoferina produce deprivarea nutriţională de fier a bacteriilor, inducând bacteriostaza. Are rol bacteriostatic şi chiar bactericid pentru germenii patogeni enterici.

Cazeina (β cazeina) şi **BSSL** (*bile-salt stimulated lipase*) au fost recunoscute pentru acţiunile lor biologice de enzime, hormoni sau substanţe hormon-like.

Laptele uman a fost considerat alimentul ideal pentru prevenirea alergiei alimentare la copiii cu risc crescut de alergie, fiind lipsit de proteine străine speciei. Studiile ulterioare au demonstrat că prin laptele de femeie se pot transmite antigene alimentare (proteinele laptelui de vacă, proteine din ou) în cantităţi măsurabile, suficiente pentru sensibilizare. Încă de acum 80 de ani, Talbot a remarcat apariţia eczemei la copiii alimentaţi exclusiv natural ai căror mame consumau ciocolată. Şi totuşi, alimentarea sugarului cu lapte de femeie are efecte antialergice. sIgA conţinut în laptele matern este îndreptată împotriva antigenelor alimentare de la nivelul lumenului intestinal, ajutând enterocitele în limitarea absorbţiei acestora.

Mecanisme celulare şi moleculare ale sintezei şi secreţiei lactate

Transformarea precursorilor din sânge şi lichidul interstiţial în constituenţi ai laptelui matern este o funcţie a celulelor glandei mamare şi se realizează în patru etape: exocitoza, sinteza şi secreţia grăsimilor, secreţia ionilor şi a apei şi transcitoza imunoglobulinelor şi a altor substanţe din spaţiul interstiţial.

Exocitoza este un proces biologic care defineşte faza secretorie a lactaţiei; începe în nucleul celulelor epiteliale ale glandei mamare, prin sinteza moleculelor de acid

Tabel 2.5. Agenţi antimicrobieni din laptele uman (după Ghraf R, Falkner F, Kleinman R)

Agenţi	Concentraţie	Funcţie primară	Sinergie
Proteine			
– Lactoferina	1-2 mg/ml	chelare Fe	sIgA
– Lizozimul	250 mg/ml	degradare peptidoglicani	sIgA
– Fibronectina	1-34 mg/ml	opsonine	?
– IgA secretor	1 mg/ml	legare de antigen	Lactoferina Lizozimul
– Mucina	?	antirotavirus; analog de receptor	
– C3	< 20 mg/dl	fragm. opsonine	sIgA, lizozimul
Oligozaharide	10-20 g/l	analog de receptor	?
Lipide		antiviral	?

ribonucleic mesager (ARNm) specific pentru sinteza proteinelor laptelui uman. Moleculele de proteină sunt transportate în reticulul endoplasmatic, apoi vehiculate prin sistemul Golgi pentru a forma, în final, vezicule de proteine. În compartimentul Golgi apar reacţii specifice pentru sinteza proteinelor, dar şi a lactozei. Pe măsură ce lactoza şi apa se acumulează în veziculele Golgi, celulele secretoare ale glandei mamare cresc în volum. Într-un mod asemănător, în porţiunea terminală a aparatului Golgi se formează micelii de cazeină, prin condensarea moleculelor de cazeină. Veziculele secretorii traversează membrana plasmatică a celulelor epiteliale glandulare şi îşi varsă conţinutul în lumenul alveolelor glandei mamare.

Sinteza şi secreţia lipidelor. Triglicerolii sintetizaţi în reticulul endoplasmatic rugos al celulelor alveolelor mamare, din precursori acizi graşi şi glicerol, se unesc în „picături" mari care „cad" în apexul celulei. Fragmentele de lipide se acoperă progresiv cu o membrană plasmatică şi părăsesc celula sub forma unor globule de grăsime. Membrana care acoperă globulele de grăsime din lapte are două funcţii: 1) constituie sursa primară de fosfolipide a sugarului alimentat la sân; 2) previne aderarea globulelor de grăsime şi formarea unor „picături" prea mari care ar putea fi dificil de secretat.

Secreţia ionilor şi a apei se face prin transport direct prin membrana apicală a celulelor glandulare. Acest mecanism este rezervat sodiului, potasiului, clorului, unor monozaharide şi apei.

Transcitoza moleculelor din interstiţiu şi plasmă este procesul prin care aceste molecule sunt transferate în alveolele glandei mamare. Imunoglobulina A, sintetizată de plasmocite, se leagă de receptori specifici aflaţi pe suprafaţa bazală a celulelor epiteliale ale alveolelor mamare şi întreg complexul IgA-receptor este secretat în afara celulelor, formând ceea ce este numit IgA secretor din laptele matern. Prin transcitoză sunt secretate din plasmă şi interstiţiu în lapte multe alte molecule de proteine, hormoni, factori de creştere, cum ar fi: serumalbumine, insulină, prolactină, factorul de creştere insulinic ş.a.

Unele căi prin care se realizează secreţia lactată, cum sunt exocitoza şi transcitoza, sunt similare proceselor din epiteliile secretorii ale multor alte organe, în timp ce mecanismul secreţiei grăsimilor este unic, specific glandei mamare.

Grăsimile sunt constituentul cel mai variabil din compoziţia laptelui uman, dar mecanismele acestor variaţii nu sunt încă elucidate.

Concentraţia mare de acizi graşi polinesaturaţi cu catenă lungă (LCP) secretaţi în laptele femeilor care au născut prematur poate reflecta nevoia sporită de aceşti acizi graşi esenţiali a sugarilor prematuri. Aceşti acizi graşi (FAs), care în mod normal sunt depozitaţi de către făt la sfârşitul perioadei de gestaţie, sunt necesari pentru creşterea şi dezvoltarea creierului. De asemenea, la debutul lactaţiei există un conţinut mai mare de fosfolipide şi colesterol.

Lactogeneza întârziată. Unele condiţii patologice pot întârzia apariţia secreţiei lactate a mamei. Acestea includ retenţia de placentă, operaţia cezariană, diabetul matern, stresul în timpul naşterii. Întârzierea instalării lactaţiei datorată retenţiei de placentă este probabil determinată de continuarea secreţiei de progesteron din fragmentele de placentă restantă. Această condiţie este rară astăzi, în practica obstetricală modernă elîminarea placentei fiind controlată cu atenţie. În cazul operaţiei cezariene, condiţie cu mult mai frecventă decât precedenta, opiniile sunt împărţite, existând studii (Kulski în 1981, Chen în 1991) care nu constată vreo diferenţă în privinţa latenţei instalării secreţiei lactate sau în compoziţia laptelui matern la femeile care au născut pe cale vaginală faţă de cele cu operaţie cezariană. Este dovedit, în schimb, că stresul provocat de naştere întârzie instalarea lactaţiei (Chen, 1998). Astfel, cantitatea de lapte din ziua a 5-a postpartum este semnificativ mai mică la mamele primipare care nasc pe cale vaginală (durată mai mare a travaliului şi expulziei) decât la multipare şi chiar faţă de primiparele care nasc prin operaţie cezariană. Şi cantitatea de cazeină din compoziţia laptelui (determinată electroforetic) este iniţial mai mică la mamele care au suferit o naştere stresantă. Concentraţiile crescute ale glucozei şi cortizolului în sângele cordonului ombilical sunt markeri fideli ai stresului obstetrical determinat de travalii laborioase si prelungite. Timpul instalării secreţiei lactate, volumul acesteia şi conţinutul în cazeină al laptelui matern sunt corelate semnificativ cu durata travaliului şi expulziei. S-a constatat (Neubauer, 1993) că diabetul prost controlat al mamei este cauză de întârziere a instalării secreţiei lactate. Este posibil ca aceste mame să asocieze şi stres obstetrical prin naşteri laborioase.

În concluzie, superioritatea alimentării sugarului cu lapte uman rezidă din rolul dual al acestuia. Pe de o parte, se recunoaşte că reprezintă un aliment complet care oferă aport energetic, macronutriente, cofactori enzimatici în proporţii şi cantităţi optime, adaptate nevoilor copilului de la naştere (colostru) până în primele 6 luni (laptele matur); pe de altă parte, componentele laptelui, specifice speciei, au rol funcţional imunologic, antimicrobian şi metabolic. Toate acestea fac din laptele de femeie alimentul ideal pentru nou-născut şi sugarul mic; este paradoxal faptul că, deşi în fiecare an se adaugă noi descoperiri care pledează pentru superioritatea alimentaţiei naturale în comparaţie cu oricare alt tip de alimentaţie, numărul copiilor alimentaţi natural este incredibil de mic (nu depăşeşte 30%, cel puţin pentru primul trimestru, în România) şi, în paralel, creşte numărul sugarilor alimentaţi cu preparate dietetice (formule). Laptele de femeie este standardul de aur la care se fac toate referirile privitoare la compoziţia formulelor.

Compoziţia formulelor de lapte pentru sugari

Termenul de formulă este împrumutat din literatura anglo-saxonă şi denumeşte un produs de lapte care a suferit importante modificări în decursul preparării industriale, cu scopul declarat de a-l face cât mai apropiat prin compoziţie de laptele de femeie şi de a-l adapta nevoilor nutriţionale ale copilului. A existat tendinţa ca aceste produse să fie denumite lapte umanizat, dar cum toţi cercetătorii au fost siliţi să recunoască că nu se poate obţine decât un surogat al laptelui de femeie, prin consens, aceste produse au mai fost denumite lăpturi adaptate (nevoilor sugarului). Deşi denumirea de lapte adaptat exprimă corect calitatea acestor produse, se remarcă tot mai mult tendinţa de a se folosi termenul de formulă (preluat direct din lexicul medical anglo-saxon), neologism care este puţin sugestiv în limba română în afara familiei specialiştilor în alimentaţie şi nutriţie pediatrică.

Formulele au devenit necesare pentru alimentarea corectă a sugarilor, deoarece, deşi nou născuţii sunt alimentaţi natural în proporţie de 67%, numărul sugarilor care beneficiază de lapte matern scade vertiginos, în special după luna a 3-a. Majoritatea formulelor au la bază laptele de vacă. Indiferent de modificările operate, laptele de vacă astfel transformat nu va avea niciodată toate calităţile laptelui uman. Acest adevăr este unanim recunoscut, de aceea promovarea alimentaţiei naturale prin orice mijloace rămâne o sarcină primordială a pediatrului, iar companiile producătoare de formule sunt obligate să nu facă publicitate agresivă, să nu scadă mult preţul şi să nu ofere gratuităţi. Numeroase companii îşi oferă produsele pe piaţă, fie (majoritatea) sub formă de pulbere (ce urmează a fi reconstituite prin adaos de lichid de diluţie) în Europa de Vest, fie sub formă lichidă, preambalate, gata pentru administrare imediată – în SUA şi ţările scandinave. Compoziţia formulelor are tendinţa să copieze standardul de aur: laptele uman. Datorită unor criterii foarte stricte impuse de organisme internaţionale şi de ESPGAN pentru Europa, compoziţia produselor diferitelor firme este destul de asemănătoare. Valoarea energetică a formulelor variază între 60-75 kcal/100 ml (în comparaţie cu 67 kcal/100 ml pentru laptele uman) ceea ce asigură aportul caloric necesar creşterii sugarilor care primesc exclusiv alimentaţie lactată. Mai importantă pare distribuţia calorică a diferitelor macronutriente (grăsimi, glucide, hidraţi de carbon). Conform recomandărilor ESPGAN, procentajul caloric obţinut din arderea principalelor macronutriente este următorul: grăsimi 47%, hidraţi de carbon 44% şi proteine 9%. Se evită astfel atât un ritm de creştere nesatisfăcător cât şi supraponderalitatea. Aceste procente nu sunt însă identice cu cele furnizate prin arderea macronutrientelor din laptele de femeie.

Proteinele având la origine proteinele laptelui de vacă, sursa de fabricaţie a formulelor, variază între 1,2 şi 3 g/100 ml (2,8-3 g/100 kcal). Această cifră mai mare (faţă de 1,1 g/100 ml lapte matern) se datoreşte diferenţelor calitative ale laptelui de vacă, care numai la această cantitate de proteine asigură necesarul de aminoacizi (în special aminoacizi esenţiali). De asemenea, se ia în considerare biodisponibilitatea diferită a proteinelor animale. Se consideră că o cantitate de 1,8 g proteine/100 ml este optimă pentru o digestie şi absorbţie bune (în special înainte de 6 luni când lipsa de disponibilitate a pepsinei, enterokinazei şi chemotripsinei le reduce din valoarea biologică). Un alt parametru important care trebuie respectat este raportul cazeină/proteină din zer. Un raport cazeină/proteină din zer de 40/60 este caracteristic laptelui matur, iar unul de 50/50 celui hipermatur. Laptele de vacă are însă un raport de 90/10 şi dacă se operează modificările necesare pentru a se obţine raportul optim 40/60, se obţine şi o compoziţie foarte diferită în aminoacizi. Ca model se ia aminoacidograma laptelui matur, în fond diferită de cea din colostru. Se insistă pe prezenţa acelor aminoacizi întâlniţi exclusiv în laptele uman, denumiţi „aminoacizi relevanţi nutriţional". Această idee este la originea metodei de a fortifica cu aminoacizi laptele destinat prematurilor. Se ştie că aminoacizii liberi din laptele de femeie sunt primii factori necesari nutriţiei enterocitului şi, ca un component major al azotului neproteic din lapte, ei cresc utilizarea netă a proteinelor. Laptele de vacă conţine azot neproteic în cantitate mult mai mică, 25-35 mg/100 ml, care nu se regăseşte în formulă, aminoacizii din aceasta fiind toţi suplimente (taurina de exemplu). Îmbogăţirea cu taurină a formulelor de start are în vedere că aceasta are rol important în dezvoltarea creierului, ca neurotransmiţător, şi rol în conjugarea sărurilor biliare. Laptele de femeie este bogat în taurină. Procesul industrial schimbă chimic, nutriţional şi organoleptic proteinele, în procesul de preparare, iar în alte etape ale procesului tehnologic apar pierderi suplimentare ale calităţilor nutriţionale.

Hidraţii de carbon. Lactoza este macronutrientul major atât din laptele de vacă cât şi din laptele uman (7 g/100 ml). Majoritatea formulelor, în special cele de start, conţin lactoză în proporţii apropiate; în schimb, cantitatea de lactoză scade la zero în produsele dietetice destinate alimentării sugarilor cu gastroenterită acută, care dezvoltă intoleranţă temporară la lactoză. Diferenţa de compoziţie este evidentă la oligozaharide, foarte diferite cantitativ (3-6 g/l în laptele uman şi doar urme în laptele animal) şi calitativ. Oligozaharidele constituie sursă de energie, dar au şi rol de sinteză a sfingomielinei şi gangliozidelor, precum şi în apărarea antiinfecţioasă. Adăugarea de oligozaharide în laptele industrial a devenit posibilă abia recent (produsul Conformil, realizat de firma Milupa). În schimb, unele formule conţin lactuloză, un

dizaharid cetonic rezultat prin izomerizarea parţială a lactozei în cursul procesului de fabricaţie (tratare termică). Acest dizaharid are ca efect accelerarea tranzitului intestinal, poate schimba gustul, mirosul şi culoarea formulei, dar constituie şi un factor de stimulare a creşterii lactobacilului bifidus. De aceea, unii autori l-au denumit factorul bifidus din formule. Formulele conţin de obicei lactoză ca principal constituent, dar mai au şi adaus de sucroză, amidon şi amidon parţial hidrolizat cunoscut sub numele de dextrinmaltoză (maltodextrină), acesta din urmă fiind hidratul de carbon esenţial al formulelor dietetice, unde înlocuieşte evasitotal lactoza. Glucoza nu este un constituent obişnuit al formulelor deoarece, împreună cu proteinele, formează un complex de glucoproteine care schimbă culoarea şi gustul laptelui. În plus, glucoza produce o mare osmolaritate, putând favoriza diareea osmotică. Polimerii de glucoză din formule nu schimbă osmolaritatea şi sunt o bună sursă de calorii în formulele delactozate.

Lipidele din laptele de vacă sunt reprezentate de trigliceride (98%) – globule de grăsime. Pentru formule, recomandările internaţionale sunt ca lipidele să reprezinte 3,2 g/100 ml (2,2-4,1 g/100 ml). Mai importante decât cantitatea sunt tipul şi biodisponibilitatea lipidelor oferite. Absorbţia lipidelor depinde de gradul de desaturare şi de lungimea lanţurilor de carbon. Cea mai bună absorbţie o au acidul palmitic şi acidul stearic care reprezintă, în majoritatea preparatelor, 90-95%. Sursa acestor lipide poate fi vegetală sau mixtă (vegetală şi animală). Dacă sursa lipidelor este vegetală, atunci se adaugă şi colesterol, într-o proporţie variind între 53-243 mg/100 g de lipide. Acizii graşi polinesaturaţi cu catene lungi (LCP) sunt precursorii lipidelor de structură, ai prostaglandinelor şi tromboxanilor şi se află în laptele uman în cantitate de 40 mg/100 ml. Deoarece nou născutul nu îi poate sintetiza, unele formule de ultimă generaţie pentru prematuri conţin şi LCP. La vârstele mai mari, LCP ar putea fi sintetizaţi din acid linoleic şi acid linolenic. PUFA, cu rol în dezvoltarea cerebrală precoce, sunt şi ele componente adăugate formulelor. Acidul linoleic (n:6) se adaugă în cantitate de 300 mg/100 kcal, iar raportul acid linoleic/acid alfa linolenic este de 5/15. Formulele standard nu conţin MCT (trigliceride cu lanţuri medii), în schimb, acestea sunt constituente esenţiale ale formulelor dietetice destinate sugarilor cu gatroenterocolită.

Vitaminele, în număr de 13-14, sunt adăugate în toate formulele, într-o cantitate care să acopere nevoile, cu excepţia vitaminei D care va fi administrată suplimentar sub formă medicamentoasă.

Concentraţiile în Na, Cl şi K sunt inferioare celor din laptele de vacă şi sunt similare celor din laptele de femeie.

Fierul cu care se suplimentează formulele are o absorbţie de numai 5-10%. Adausul de fier variază între 0,5-1,5 mg/100 kcal. Suplimentarea cu fier este tipică în special formulelor de continuare (*follow-up formula*), anemia feriprivă fiind întâlnită după vârsta de 6 luni, când depozitele de fier de la naştere se epuizează şi aportul de fier al sugarului mare are sursă alimentară exclusivă. Suplimentarea cu fier a formulelor de start este neobişnuită, în schimb se recomandă produselor destinate foştilor prematuri. Absorbţia fierului în primul trimestru este scăzută, ca efect al acţiunii inhibitorii exercitate de depozitele de fier existente la naştere. O cantitate mare de fier în formule poate avea interacţiuni nedorite cu vitamina E, influenţează negativ absorbţia cuprului şi magneziului şi favorizează creşterea *Esch. coli* în intestin, reducând numărul bacililor bifidus. În perioada de vârstă când apare anemia feriprivă, se contează pe aportul alimentar din diversificare şi nu numai pe cel din lapte, care oricum este insuficient.

Toate oligoelementele se regăsesc în formule în cantitate optimă, adaptată nevoilor sugarului.

Tipuri de formule pentru sugari

Nici un alt aliment comercializat pentru consum nu este supus unui control atât de strict privind compoziţia ca formulele pentru sugari. Acestea sunt riguros concepute ştiinţific şi se supun recomandărilor organismelor internaţionale, recomandări care sunt uşor diferite în Europa faţă de SUA, deşi principiile sunt identice. Concentraţia macronutrientelor sau oligoelementelor variază în limite destul de stricte, fără a se influenţa gustul şi aportul adecvat nevoilor sugarului căruia le sunt destinate. Se are în vedere categoria de copii alimentaţi exclusiv cu formule şi al căror aport de principii alimentare depinde doar de ceea ce li se oferă în formule. Compoziţia formulelor este destul de diferită de cea a laptelui de femeie, printre altele pentru că există diferenţe privind biodisponibilitatea substanţelor. De aceea, datele privind aportul nutriţional optim al sugarului alimentat natural nu se pot extrapola la cel al sugarului alimentat cu formule. Organismele ştiinţifice care fac recomandările şi aprobă compoziţia formulelor sunt, pentru Europa – ESPGAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition*) şi SCF-CEC (*Scientific Committee for Food of the Commission of the European Communities*), iar pentru SUA – CON/AAP (*Committee on Nutrition of the American Academy of Paediatrics*) şi FDA (*Food and Drug Administration*). Cea mai importantă legislaţie americană privind conţinutul şi calităţile standard ale formulelor pentru sugar este IFA (*Infant Formula Act*) (ultimul amendament a fost stabilit în 1986).

Formulele pentru sugari sunt clasificate în 3 categorii (ESPGAN, SCF-1993):

1. Formule de start pentru sugar care pot fi administrate de la naştere până la 6 luni (1 an):
   - formule adaptate;
   - formule hipoalergenice/hipoantigenice.

2. Formule de continuare:
- pentru sugari între 5-12 luni;
- pentru sugari şi copii până la 3 ani (formula junior).

3. Formule speciale:
- prematuri şi nou născuţi;
- delactozate sau hipolactozate:
  - sursa de proteine: laptele de vacă;
  - sursa de proteine: soia.
- lipsite de acid fenil piruvic;
- formule hipocalorice;
- formule elementale;
- formule hiperenergetice, sărace în sodiu.

Normele SCF-CEC privind compoziţia formulelor sunt prezentate în tabelul 2.6.

1. Formule de start

Sunt formule adaptate având ca sursă de proteine laptele de vacă. Pot fi administrate de la naştere până la 4-6 luni, fiind adaptate fiziologiei nou născutului (tabelul 2.7.). În ultima recomandare ESPGAN formulele hipoalergenice sunt clasificate alături de formulele adaptate, cu diferenţa că sursa de proteine este „divizată" în molecule mai mici, peptide, din care au fost îndepărtaţi epitopii. Pentru a se obţine această transformare se recurge la asocierea temperaturii ridicate cu proteoliza cazeinei, folosind endopeptidaza, tripsina sau chemotripsina. Prin acest proces tehnologic apar diferite dezavantaje, printre care gustul neplăcut conferit de cantitatea mare de aminoacizi liberi, di- şi tripeptide, precum şi creşterea presiunii osmotice (care trebuie menţinută sub 400 mosmoli în orice formulă). Produsele hipoalergenice riscă să aibă o valoare nutritivă mai mică. În plus, sunt scumpe şi nu vor fi recomandate decât atunci când alergia la proteina laptelui de vacă este documentată sau există date de anamneză care atestă terenul alergic moştenit de la genitori. Ele nu au indicaţie în diareea cronică a sugarului.

Formulele hipoalergenice (HA) pot fi recomandate copiilor cu istoric familial pozitiv pentru alergii, în scop profilactic. Pentru scăderea potenţialului alergenic al formulelor se utilizează hidroliza enzimatică a proteinelor. Produsul existent pe piaţa românească, Nan HA, utilizează ca sursă de proteine un hidrolizat proteic din zer. Lactoza se găseşte în zer, dar s-a adăugat şi maltodextrină (pentru a-i creşte tolerabilitatea şi a-i scădea osmolaritatea la 196 mOsm/l).

Tabel 2.6. Normele SCF-CEC* privind compoziţia fomulelor (100 ml produs reconstituit)

	Formule de start		Formule de continuare	
Nutriente	**Minimum**	**Maximum**	**Minimum**	**Maximum**
Calorii (kcal)	60	75	68	80
Proteine totale (g)	1,08	2,5	1,35	3,6
Raport proteine din zer/cazeină	70/80	30/20	–	–
Lipide totale (g)	2,64	4,87	1,98	5,2
Ac. linoleic (mg)	180	900	180	
Hidraţi de carbon (g)	4,2	10,5	4,2	11,2
Săruri minerale				
Sodiu (mg)	12	45	–	–
Potasiu (mg)	36	108	–	–
Calciu (mg)	30	–	–	–
Fosfor (mg)	15	67,5	–	–
Magneziu (mg)	3	11,5	–	–
Fier (mg)	0,3	1,12	0,6	1,6
Zinc (mg)	0,3	1,12	0,3	–
Cupru (μg)	12	60	–	–
Iod (μg)	3	–	3	–
Vitamine				
Vitamina D (ui)	24	70		
Vitamina A (ui)	120	420		
Vitamina B_1 (μg)	24			
Vitamina B_2 (μg)	36			
Acid pantotenic (μg)	180			
Vitamina B_6 (μg)	21			
Biotina (μg)	0,9			
Ac. folic (μg)	2,4			
Vitamina B_{12} (μg)	0,06			
Vitamina C (mg)	4,8			
Vitamina K (μg)	2,4			

*SCF-CEC – *Scientific Committee for Food of the Commission of the European Comunities*

Tabel 2.7. FORMULE ADAPTATE DE START (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard)

Denumire comercială	Proteine totale (g)	Albumină/ cazeină	Grăsimi (g)	Hidraţi de carbon (g)	Lactoză (g)	Amidon (g)	Maltodextroză	Zaharoză	Ac. linoleic/ α linolenic (mg)	Adausuri speciale
Beba cu fier (Nestlé)	1,7	73/23	3,4 (26% vegetale)	7,41	7,41	0	0	0	3,4/0,47	Colină Taurină
Bebelac 0-12 luni (Nutricia-Milupa)*	1,5	40/60	3,4	7,9	6,9				500/50	Carnitină Colină Taurină
Conformil 1 (Milupa)**	1,7	100/1	3,3 (95% vegetale)	8,4	2,9	1,5+2,9 (altele)	0,60	–	430/80	Carnitină Fibre solubile Galacto-oligozaharide Taurină
Humana 1 (Humana) „alimentaţie de durată cu lapte"	1,5	1,5 g albumină	3,7	8,2	6	1,2	1,04	–	618/44	L-arginină Colină Inozitol Taurină
Lactovit (Remetea, România)*	1,73	45/55	3,4	8,14	5,34			–	420 mg acid linoleic	
Milumil 1 (Milupa)	1,8	50/50	3,6 vegetale	8,7	6,9	1,2	0,03	–	10	Taurină
Nan (Nestlé) cu fier*	1,23		3,57	7,5	7,5	–	–	–	530/68	Carnitină Colină Taurină
Nutrilon (1) (Nutricia)	1,4	84/56	3,5	7,5	7,4	0,03	–	–	350/60	Arginină Carnitină Colină Taurină
Similac Regular (Abbott)	1,55	1,27/0,28	3,63	7,3	7,3				670 mg acid linoleic	Colină
Similac cu fier (Abott)	1,55	1,27/0,28	3,63	7,3	7,3				670 mg acid linoleic	Colină

Tabel 2.7. FORMULE ADAPTATE DE START (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard) – continuare

Denumire comercială	Minerale (g)	Na (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Raport Ca/P	Fe (mg)	Osmolalitate mOsm/kgH_2O	Calorii (Kcal)	Obţinerea energiei în %		
									Proteine	Grăsimi	Hidraţi carbon
Beba cu fier (Nestlé)	0,39	25	62	50	1,43	0,81		67	10	46	44
Bebelac 0-12 luni (Nutricia-Milupa)*	0,3	27	57	28	2	0,6					
Conformil 1 (Milupa)**	0,29	23	53	29	1,82	0,53	256	70	9,93	42,2	47,8
Humana 1 (Humana)	0,35	33	55	33	1,7	0,73	285	72	8	46	46
Lactovit (Remetea, România)*	0,35	15,71	39,58	26,85	1,47	1,19	–	70			
Milumil 1 (Milupa)	0,37	20	71	44	1,61	0,8	280	75	10	43	47
Nan (Nestlé) cu fier*	0,3	17	53	30	1,76	0,81		67			
Nutrilon (1) (Nutricia)	0,26	19	52	26	2	0,50	285	67	8,36	44,5	47,1
Similac Regular (Abbott)	0,4	20,7	56	41		0,46		68,1			
Similac cu fier (Abbott)	0,4	20,7	56	41		1,2		68,1			

*Conform recomandărilor producătorilor, poate fi administrat sugarilor între 0-12 luni

**Lapte foarte nou, cu compoziţie modernă, recomandat sugarilor mici cu colici abdominale, constipaţie, flatulenţă, regurgitaţii

2. Formule de continuare

Formulele de continuare sunt formule având ca sursă proteinele laptelui de vacă şi sunt recomandate de la 6 luni până la 1 an, în perioada în care sugarul primeşte şi alte alimente (a început diversificarea). Este o propunere de aliment, ca alternativă la administrarea de lapte de vacă nemodificat. Laptele de vacă nu este considerat un aliment acceptabil în alimentaţia sugarului sub 1 an, în concepţia actuală care ţine cont de rigorile dieteticii pediatrice moderne. Conceptul de formule parţial adaptate a dispărut din recomandările de după 1991. Aceste formule pot fi administrate până la 3 ani (ESPGAN, *Codex Alimentarum Commission*) sau numai până la 1 an, după care sunt recomandate formule junior (tabel 2.8.).

3. Formule speciale

Formulele pentru prematuri – sunt adaptate nevoilor speciale de creştere ale acestora. Din punct de vedere caloric se asigură 20-24 kcal/30 ml. Conţinutul de proteine este mai ridicat decât în formulele de start (1,8-2,4 g/100 ml). Cantitatea de calciu şi fosfor este aproape dublă faţă de formula standard şi chiar conţinutul în vitamine este mai ridicat (vitaminele A şi D). Proteinele sunt predominant din zer şi sunt suplimentate cu taurină, bine tolerată şi care realizează un profil al aminoacizilor plasmei superior celui realizat de formulele în care domină cazeina. Hidraţii de carbon sunt reprezentaţi doar în proporţie de 50% de lactoză. Cealaltă jumătate este alcătuită din polimeri de glucoză, pentru a compensa intoleranţa parţială la lactoză a copilului prematur. Grăsimile sunt reprezentate în procent de 50% de MCT, pentru a compensa secreţia pancreatică limitată de lipază şi cantitatea scăzută de acizi biliari. Concentraţia crescută de minerale, vitamine şi proteine are rol hotărâtor în asigurarea unui ritm adecvat de creştere pentru un organism cu capacitate redusă de absorbţie şi cu limite în a tolera volume mari de lichid. Milupa a adăugat formulei pentru prematuri Milupan, conceput de laboratoarele de cercetare ale firmei şi care este un amestec de grăsimi şi vitamine liposolubile, compus din LCP, menit să furnizeze un surplus de energie şi să asigure un ritm accelerat de creştere (tabel 2.9.).

HMF (human milk fortifiers) sunt produse destinate prematurilor alimentaţi exclusiv natural şi care cântăresc sub 1800 g. Ele se adaugă în alimentaţie pentru a promova un ritm de creştere optim şi o mineralizare osoasă bună. Datorită conţinutului ridicat în calciu şi vitamina D, acest produs ar putea induce hipercalcemie. Va fi administrat cu prudenţă prematurilor care primesc peste 160 ml lapte/kg. Se poate asocia şi cu alte formule (nu numai cu lapte uman), dacă acestea nu sunt concepute special pentru prematuri. Se impune monitorizarea săptămânală a calciului. Compoziţia în substanţe nutritive a formulelor standard este considerată suboptimală pentru prematuri, la care, de asemenea, se vor evita şi formulele de soia.

Pe piaţa autohtonă se găseşte în prezent produsul FM 85 (*Frau Milch 85 kcal*), care poate fi utilizat ca supliment la laptele de femeie pentru nou născuţii prematuri, câte o linguriţă la fiecare 100 ml de lapte de mamă. FM 85 este un amestec de proteină hipoalergenică, care rezultă din hidrolizat proteic din zer ultrafiltrat, maltodextrină şi minerale, destinat suplimentării laptelui uman pentru a satisface nevoile nutritive speciale ale prematurilor.

Formule din lapte de vacă fără lactoză. Aceste produse dietetice au fost concepute pentru nou născutul şi sugarul care prezintă intoleranţă la lactoză, cel mai frecvent secundar unei infecţii digestive (sindrom postenterită). Sursa de proteine este laptele de vacă, dar în structura acestuia s-au operat importante modificări, pentru a deveni un aliment–medicament. Pentru a corespunde scopului propus, ele sunt lipsite total (sau aproape total) de lactoză. Sursa de hidraţi de carbon este reprezentată de polimerii de glucoză, dextrinmaltoză sau amidon. Lipidele au sursă vegetală exclusivă (soia, nucă de cocos, ulei de porumb) sau sunt de origine mixtă (vegetală şi animală). Produsele dietetice sunt bogate în MCT (trigliceride cu lanţuri medii – C8:C10) care nu necesită intervenţie enzimatică pentru absorbţie, acizii graşi fiind absorbiţi direct în sistemul venos portal. Formulele fără lactoză au un conţinut adecvat în substanţe minerale şi vitamine, de aceea, în caz de necesitate, pot fi administrate un timp mai îndelungat, fără inconveniente pentru creşterea şi dezvoltarea sugarului (tabel 2.10.).

Formule din soia. Indicaţiile majore ale produselor dietetice din soia sunt reprezentate de intoleranţa secundară la lactoză, alergia sau intoleranţa la proteinele laptelui de vacă şi galactozemia. Fiind total lipsite de lactoză, aceste produse pot fi folosite ca tratament dietetic în entităţile amintite. Pentru îmbunătăţirea calităţii proteinelor, acestea sunt îmbogăţite cu metionină, taurină, carnitină, dar şi cu sirop de porumb şi zaharoză. Trebuie subliniat că un număr apreciabil de copii cu teren alergic dezvoltă concomitent cu alergia la proteina laptelui de vacă şi alergie la proteinele din soia. În aceste condiţii, singura formula dietetică recomandată rămâne laptele hipoalergenic cu sursă de proteine hidrolizat proteic. Sursa de hidraţi de carbon este reprezentată de polimerii de glucoză, dextrinmaltoză în unele produse, uşor de digerat şi de absorbit. Este de evitat administrarea formulelor cu proteine din soia la prematuri şi nou născuţi, iar utilizarea lor în dieta bolnavilor cu fibroză chistică este controversată. Cantitatea ridicată de fitaţi din laptele de soia, care predispune la hipofosfatemie, îl face nerecomandabil la prematuri, cu atât mai mult cu cât nu promovează un ritm de creştere adecvat şi determină retenţie azotată, iar cantitatea de vitamine cu care este suplimentat nu este optimă pentru această categorie de copii (tabel 2.11.).

Dieta elementală şi semielementală se referă la produse dietetice profund modificate în structură, uşor digerabile

Tabel 2.8. FORMULE DE CONTINUARE – FOLLOW-UP – (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard)

Denumire comercială	Proteine totale (g)	Albumină/ cazeină	Grăsimi (g)	Hidraţi de carbon	Lactoză (g)	Amidon (g)	Maltodextroză	Zaharoză	Ac linoleic/ α linolenic (mg)	Adausuri speciale
Bebelac 2 (Nutricia Milupa)	2,6	30/70	3,3	7,5	6				500/50	Carnitină Colină Taurină
Conformil 2 (Milupa)	1,9	–	3,3 (vegetale 95%)	8,7	3	2	3,2	–	430/80	Carnitină **Fibre solubile** Taurina
Humana 2 (Humana)	1,5	–	3,7	8,2	6	1,2	1,04	–		Colină Inozitol Taurină
Milumil 2 (Milupa)	2,1	20/80	3,3 (vegetale 100%)	9,2	4,1	1,2	0,02	1,8	10	
Nutrilon 2 (Nutricia)	1,8	36/140	3,4	8	7,8	–	0,01	–	490/90	
Similac gain (Abbott) (6 luni – 3 ani)	2,8		3,62	7,5					580/90	Taurină

Tabel 2.8. FORMULE DE CONTINUARE – FOLLOW-UP – (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard) – continuare

Denumire comercială	Minerale (g)	Na (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Raport Ca/P	Fe (mg)	Osmolalitate mOsm/kgH_2O	Calorii (Kcal)	Obţinerea energiei în %		
									Proteine	Grăsimi	Hidraţi carbon
Bebelac 2 (Nutricia Milupa)	0,6	37	110	67	1,64	1,3		69			
Conformil 2 (Milupa)	0,43	29	92	54	1,7	1,2	269	72			
Humana 2 (Humana)		37	119	86	1,38	0,9	275	76	10	47	43
Milumil 2 (Milupa)	0,5	30	82	56	1,5	1,2	290	75	10	39,7	50
Nutrilon 2 (Nutricia)	0,42	27	88	51	1,72	1,3	300	70	10,3	45,8	43,9
Similac gain (Abbott) (6 luni – 3 ani)	0,7	36,4	115	66,2		1,2		73,8			

Tabel 2.9. FORMULE SPECIALE – FORMULE ADAPTATE PENTRU PREMATURI (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard)

Denumire comercială	Proteine totale (g)	Albumină/ cazeină	Grăsimi (g)	Hidraţi de carbon (g)	Lactoză (g)	Amidon	Maltodextroză	Zaharoză	Ac linoleic/ac α linolenic (mg)	Adausuri speciale
Alprem (Nestlé)	2	70:30 (1,4/0,62)	3,41 (39% MCT)	8	6	0	2	0	9:1 410/39	Carnitină Colină Taurină
Humana-Pre (Humana)	1,4		3,7	7,5	7,5	0	0	0	–	Colină Inozitol Taurină
Pre-aptamil cu Milupan (Milupa)	1,5	60:40	3,6	7,2	7,2 (100%)	0	0	0	–	Milupan
Nutrilon Premium (Nutricia)	1,4	60:40	3,6	2,1	7,1 (100%)	0	0	0	5:1	–
Similac* Special Care 24 (Abbott-Ross)	2	60:40	4,4 (50% MCT)	8,6	50%	50% sirop de porumb	0	0		Colină Inozitol

*24 cal/30 ml

Tabel 2.9. FORMULE SPECIALE – FORMULE ADAPTATE PENTRU PREMATURI (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard) – continuare

Denumire comercială	Minerale (g)	Na (mg)	Ca (mg)	P (mg)	Raport Ca/P	Fe (mg)	Osmolalitate $mOsm/kgH_2O$	Calorii (Kcal)	Obţinerea energiei în %			Adausuri speciale
									Proteine	Grăsimi	Hidraţi carbon	
Alprem (Nestlé)	0,38	26	70	46	1,52	1,1		70				Colină Taurină
Humana-Pre (Humana)		32	53	31	1,7	0,7	300	69	8	48	44	Colină Inozitol Taurină
Pre-aptamil cu Milupan (Milupa)	0,39	20	66	42	1,6	0,7		67				Milupan
Nutrilon Premium (Nutricia)	0,3	18	54	27	2	0,5	92	66	8,5	49	42,5	
Similac* Special Care 24 (Abbott-Ross)	–	35	146	73	2	0,3	300	82				

*24 cal/30 ml

Tabel 2.10. FORMULE SPECIALE – FORMULE DELACTOZATE. SURSA DE PROTEINE: LAPTELE DE VACĂ (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard)

Denumire comercială	Proteine totale (g)	Lipide (g)	Sursa	Glucide (g)	Lactoză (g)	Amidon	Maltodextroză	Glucoză (g)	Polimeri glucoză	Osmolaritate (mOsm/l)	Calorii	Adausuri speciale
Alfaré (Nestlé)	2,2 hidrolizat de proteină din zer, hidroliză enzimatică	3,3 MCT	vegetală 70%	7	0,14	0,81	6,05	–	–	–	65	Formulă semielementală
AL_{110} (Nestlé)	1,9 (hidrolizate)	3,3		7,4	0	0	7,4	–	–	–	67	Carnitină Colină Taurină
Humana HN (Heilnahrung) (Humana)	1,9	2	vegetală	9	1,1	3,1 (de porumb)	3,2	0,5	–	250	62	Fibre dietetice Piure de banane
Milupa HN_{25} Formulă specială (Milupa)	2,6	1,2	vegetală	9,1	0,1	3	0,1	1,5	–	310	58	
Morinaga NL_{33} (lactose free) (Morinaga)	1,69	3,6	vegetală	8,03	0	–	7,38	–	–	170	62	

Tabel 2.11. FORMULE SPECIALE – FORMULE DELACTOZATE ŞI HIPOALERGENICE. SURSA DE PROTEINE: SOIA (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard)

Produs	Proteine totale (g)	Sursa	Lipide (g)	Sursa	Glucide (g)	Lactoză	Glucoză	Maltoză	Polizaharide	Amidon	Calorii (kcal)	Osmolaritate (mOsm/l)	Substanţe adăugate
Alsoy (Nestlé)	1,86	proteine soia	3,33	vegetală	7,37	0	sirop de porumb	0	0	0	67		Taurină Carnitină
Isomil (Abbott-Ross)	1,8	proteine soia	3,7	porumb, cocos, soia, MTC	6,9	0	3,9 sirop de porumb	3 (sucroză)	–	–	68	260	Taurină L-carnitină Colină
Nutricare –Soya (ISRAEL)	1,98	proteine soia	3,5	vegetală	6,8	0	–	dextrin maltoză	–	–	67,9		Taurină Carnitină

FORMULE SPECIALE – HIPOALERGENICE (H.A.). SURSA DE PROTEINE: HIDROLIZAT PROTEIC (Caracteristici şi compoziţie la 100 ml diluţie standard)

Produs	Proteine totale (g)	Sursa	Lipide (g)	Sursa	Glucide (g)	Lactoză	Glucoză	Maltoză	Polizaharide	Amidon	Calorii (kcal)	Osmolaritate (mOsm/l)	Substanţă adăugată
Nan H.A. (Nestlé)	1,51	Hidrolizat proteic din zer	3,41	vegetală	7,56	70%	–	30% dextrinmaltoză	–	–	67	196	–

şi absorbabile, deoarece principalii macronutrienţi sunt incluşi într-o formă predigerată. Sursa de proteină este cazeina hidrolizată enzimatic; sursa de hidraţi de carbon este reprezentată de polimeri de glucoză, iar lipidele sunt MCT (50%), având drept sursă uleiul de porumb, soia sau nuca de cocos. Fiind produse care nu conţin lactoză, au indicaţie specială în tulburările severe de digestie şi absorbţie (intoleranţa severă la lactoză, sindroame grave de malabsorbţie, sindrom de intestin scurt, fibroza chistică).

Formule hipoalergenice. Nu există nici o posibilitate de a opri dezvoltarea bolilor alergice, dacă un individ dispune de acest teren genetic. Indivizii respectivi sunt cei mai predispuşi de a face alergie la proteinele laptelui de vacă, alergie care poate fi evitată prin prelungirea alimentaţiei naturale, diversificare tardivă sau cu produse hipoalergenice sau prin utilizarea unor formule hipoalergenice, la care procedurile chimice aplicate industrial reduc antigenicitatea proteinelor. Sursa de proteine este astfel reprezentată de hidrolizat de cazeină, hidrolizat de proteine sau formule elementale.

Formula specială pentru anomalii limfatice intestinale şi chilotorax persistent. Portagen este un astfel de produs cu destinaţie specială. Sursa de proteine este cazeina, sursa de hidraţi de carbon – polimerii de glucoză (75%) şi sucroza (25%). MCT, care se absorb direct în circulaţia portală, asigură 85% din cantitatea totală de lipide. O proporţie de 7% din totalul caloriilor este asigurată de acidul linoleic. Produsul are ca indicaţii suplimentare bolile hepatice cronice şi insuficienţa pancreatică cronică.

Există formule special concepute pentru tratamentul fenilcetonuriei (fenilalanina lipseşte dintre ingrediente), formule sărace în calciu (indicate în stările asociate cu hipercalcemie) cum este produsul „Calcilo", formule sărace în fosfaţi (indicate în insuficienţa renală cronică), formule hiperenergetice care conţin puţin sodiu (indicate în insuficienţa cardiacă ireductibilă a sugarului).

Soluţii concentrate pentru nutriţie enterală. Aceste produse sunt utilizate ca sursă alimentară unică sau ca supliment de dietă pentru copilul grav bolnav, de obicei mai mare de 1 an, aflat în secţiile de terapie intensivă. Indicaţiile cele mai comune sunt afecţiunile digestive sau extradigestive care împiedică alimentaţia enterală normală sau cu formule convenţionale. Aşa sunt esofagita postcaustică, chirurgia gastrointestinală, diareea intratabilă, sindromul de intestin scurt, insuficienţa hepatică gravă, stările hipermetabolice (arsuri, sepsis), bolile neurologice (coma prelungită), postoperator imediat. Soluţiile concentrate pentru nutriţie enterală (*Ensure* pentru adulţi, *Paediasure* pentru copii) asigură, într-o formă concentrată, o nutriţie echilibrată. Produsul *Paediasure-Abbott* este cel mai bine cunoscut în ţara noastră. Asigură un aport de 1 kcal/ml, 3 g proteine %, 11 g glucide % şi 5 g lipide %; nu conţine gluten şi lactoză, raportul P/Ca este de 1,2/1. În afară de indicaţiile enumerate mai sus, poate fi utilizat ca supliment nutriţional în malnutriţia protein-calorică, fibroza chistică, boli congenitale de cord, neoplazii, marasmul din SIDA, fiind îmbogăţit cu aminoacizi esenţiali, carnitină şi taurină. Cantitatea de rezidii este minimă, comparabilă cu a formulelor elementale. Proteinele se găsesc într-o formă predigerată (di- şi tripeptide), sursa de lipide este vegetală şi este reprezentată de MCT şi acizi graşi esenţiali, iar sursa de glucide este un amestec de zaharoză şi glucoză, polimeri de glucoză. Nu conţin lactoză, unele sunt moderat hiperosmolare (sub 500 mOsm/l), dar există şi soluţii izotone (*Osmolite*-Ross). Aportul energetic variază între 1-1,5 kcal/ml, adică un aport energetic ridicat într-un volum mic. Pentru pacienţii cu boli respiratorii cronice, aflaţi în stare gravă, a fost conceput produsul *Pulmocare* (Ross), special adaptat pentru insuficienţa respiratorie. Acesta are un conţinut crescut în lipide şi scăzut în glucide, special adaptat pentru scăderea producţiei de bioxid de carbon.

Calea obişnuită de administrare este sonda nazogastrică sau enterostomia, fiind destinate cazurilor grave. Se pot administra în bolus sau infuzie continuă. Sunt destinate exclusiv căii enterale.

Adausuri speciale în formule

Acidul linoleic (18:2 ω6) şi *acidul α-linolenic* (18:3 ω3) sunt acizi graşi esenţiali, care nu pot fi sintetizaţi în organism. Ei sunt convertiţi în acizi graşi polinesaturaţi (PUFA) cum sunt acizii γ-linolenic (18:3 ω6), arahidonic (20:4 ω6), eicosapentaenoic (20:5 ω3) şi docosahexaenoic (22:6 ω3). PUFA sunt un important component al structurilor şi funcţiilor celulare şi precursori ai prostaglandinelor. Recomandările organismelor internaţionale de supraveghere nutriţională prevăd ca formulele pentru sugari să conţină aceşti acizi graşi în acelaşi raport şi cu aceeaşi compoziţie ca şi laptele de femeie şi anume un raport echilibrat între PUFA ω6 şi ω3.

Milupan este un amestec de grăsimi şi vitamine liposolubile conceput de colectivul de cercetare al firmei Milupa, compus din acizi graşi multiplu nesaturaţi cu catenă lungă (20-22 atomi de C), având valoare structurală şi funcţională. Se recomandă să fie adăugat în hrana prematurilor, realizând o asemănare decisivă cu laptele matern. Milupan furnizează un important surplus de energie şi este adaptat particularităţilor metabolice ale prematurilor, care au necesităţi speciale de acizi graşi cu mai multe duble legături şi cu un număr de atomi de carbon mai mare de 18. LCP (*long chain polyunsaturated fatty acids*) sunt constituenţi ai membranelor biologice şi ai celulelor sistemului nervos. Dacă nu primeşte LCP, prematurul va trebui să-i sintetizeze din acid linoleic şi acid linolenic şi are posibilităţi reduse pentru aceasta.

Lactuloza: dizarid cetonic, alcătuit dintr-o moleculă de fructoză şi una de galactoză, care nu este digerat de enzimele tubului digestiv. Ajunge sub formă nescindată la nivelul colonului, unde este considerat a avea rol de factor de creştere pentru bifidobacterii, floră caracteristică

intestinului sugarului alimentat natural. Bifidobacteriile scad pH-ul intestinal (prin sinteza de acid lactic şi acid acetic), prin aceasta asigurând activarea lizozimului endogen (factor de apărare antiinfecţioasă) şi un peristaltism intestinal normal. Lactuloza apare şi în procesul tehnologic de preparare termică, fiind un produs de izomerizare parţială a lactozei.

Taurina are rol în dezvoltarea sistemului nervos şi absorbţia grăsimilor din tractul intestinal. Este biosintetizată din cisteină. Prematurii şi nou născuţii au un sistem enzimatic care nu asigură cantităţile necesare de taurină din precursorii amintiţi, astfel că formulele pentru prima vârstă sunt îmbogăţite cu taurină.

Carnitina este un constituent celular natural, cu rol fundamental în producerea şi transportul energiei. Favorizează pătrunderea acizilor graşi cu catenă lungă în mitocondrii, unde sunt supuşi beta-oxidării. Levocarnitina are rol esenţial în transportul acizilor graşi prin membrana mitocondrială. Cea mai mare concentraţie de carnitină se află în muşchii scheletici şi în miocard. În condiţii de stress, hipoxie, cantitatea de carnitină de la nivelul miocardului scade. În afara unor situaţii clinice bine delimitate (stări de boală cu deficit primar sau secundar de carnitină), s-a demonstrat efectul favorabil al îmbogăţirii cu carnitină a formulelor pentru sugari, dată fiind relaţia sa cu metabolismul lipidic. În mod indirect, carnitina influenţează metabolismul glucidic şi protidic. Creşterea oxidării acizilor graşi scade utilizarea periferică a glucozei. Prin aceasta îşi găseşte indicaţie pediatrică specifică în toate stările de malnutriţie la sugari şi prematuri, creştere nesatisfăcătoare, slăbire de orice cauză, debilitate post infecţioasă.

DIVERSIFICAREA ALIMENTAŢIEI

Introducerea progresivă de alimente solide şi semisolide în alimentaţia sugarului eutrofic cu vârstă mai mare de 4-5 luni, înlocuindu-se treptat alimentaţia exclusiv lactată, este cunoscută sub denumirea de diversificare. Diversificarea este un proces progresiv care durează câteva luni şi are ca scop suplimentarea alimentaţiei (caloric şi calitativ), într-un moment în care alimentaţia lactată exclusivă nu mai acoperă nevoile energetice şi plastice ale sugarului din al doilea semestru de viaţă. Diversificarea schimbă pattern-ul alimentar de la sucţiune la masticaţie, pregătind copilul pentru ablactare. Diversificarea prilejuieşte introducerea fibrelor în hrană şi trecerea de la alimentaţia cu tetină la cea cu linguriţa, moment crucial al tehnicii nutriţiei sugarului. Ablactarea se realizează în trepte. În literatură au existat dispute importante referitoare la momentul optim al diversificării alimentaţiei, părerile oscilând între diversificarea precoce (la vârsta de 3 luni) şi cea tardivă (la vârsta de 5-6 luni). Ambele variante au partizani şi adversari. S-a convenit ca sugarul alimentat exclusiv la sân să fie diversificat la 5-6 luni, în timp ce sugarul alimentat artificial cu formule să înceapă diversificarea la 4-4 1/2 luni. Diversificarea precoce are următoarele avantaje:

- favorizează dezvoltarea structurilor orale solicitate în procesul de masticaţie;
- induce cu uşurinţă un ritm mai alert de creştere şi spor ponderal;
- oferă un aport suplimentar de vitamine, fier, fibre.

Dintre dezavantajele diversificării precoce se pot cita:

- solicitarea timpurie a funcţiilor digestive, într-un moment când acestea nu sunt suficient maturate;
- realizează o încărcătură osmotică mare pentru un rinichi incomplet dezvoltat funcţional;
- favorizează obezitatea de aport;
- proteinele vegetale au valoare biologică inferioară celor din lapte;
- glutenul introdus precoce favorizează apariţia celiachiei.

Momentul diversificării mai depinde de locul geografic, tradiţie, particularităţile temperamentale şi nutriţionale ale sugarului, preferinţele familiei şi ale medicului. Toţi nutriţioniştii sunt de acord asupra necesităţii introducerii progresive a alimentului nou şi respectării recomandării de a nu se introduce concomitent două alimente noi. Căpşunile, fragii, albuşul de ou şi peştele, care sunt alimente alergizante, se vor introduce după vârsta de un an. În ţara noastră, tradiţia este ca diversificarea să se facă cu fructe şi legume proaspete şi alimente preparate casnic în bucătăria familiei.

Primul aliment va fi sucul de fructe (aport de vitamina C, minerale); se va introduce treptat, în cantitate progresiv crescândă, după vârsta de 6 săptămâni (suc de citrice, morcov, mere), crescând treptat consistenţa – prin adaus de pulpă mixată – şi volumul: masa de fructe va înlocui, la vârsta de 5 luni, o masă de lapte. Ea poate fi agrementată cu făinos instant fără gluten sau cu brânză de vaci.

Făinosul este, prin tradiţie, primul aliment semisolid care se administrează sugarului. Tot mai multe familii acceptă făinosul cu lapte preparat instant. Se recomandă întârzierea administrării făinosului de grâu, după 6-7 luni; pentru vârstele mai mici (4 luni) făinosul de porumb sau de orez, administrat în apă sau lapte, pare soluţia optimă.

Momentul introducerii cărnii în alimentaţia sugarului este vârsta de 5-6 luni. Sursă suplimentară de proteine şi fier, carnea va fi administrată iniţial fiartă şi mixată, amestecată cu supa de legume, aceasta fiind introdusă în alimentaţie cu 2-3 săptămâni înainte. Trecerea de la gustul dulce de lapte la gustul sărat poate provoca protest din partea sugarului, mai ales la cei alimentaţi exclusiv natural, învăţaţi cu gustul monoton al laptelui uman. Brânza de vaci, amestecată cu piureul de fructe, se poate introduce aproape concomitent. Carnea recomandată sugarului este cea de pasăre sau de vită, carnea de porc şi peşte fiind rezervată pentru perioada de după un an. Ficatul de pasăre fiert va fi oferit după vârsta de 6 luni.

Oul este un aliment ideal pentru oferta de principii nutritive, dar ar putea fi alergenic. Poate fi administrat după vârsta de 6 luni, sub formă de gălbenuş fiert tare. Iniţial se va oferi un sfert, apoi o jumătate de gălbenuş, de 2-3 ori pe săptămână.

Iaurtul proaspăt poate fi oferit după vârsta de 5 luni, zaharat 5%, eventual amestecat cu făinos instant. Sugarul de 5 luni primeşte cu plăcere o „papă" alcătuită din orez fiert, apoi pasat, zaharat 5%, în care a fost mixată o cantitate de 20-30 g brânză de vaci. Spre vârsta de un an, copilul mănâncă încă 2 mese de lapte (circa 500 ml) (care poate fi formulă de continuare sau chiar de start) şi alte 3 mese semisolide (masă de fructe, supă de carne cu carne şi piure de legume, o masă de iaurt sau brânză de vaci cu făinos instant). În cursul procesului de diversificare, majoritatea caloriilor va fi asigurată tot de către lapte (60%), urmând ca restul caloriilor să rezulte din alimente semisolide. Având în vedere calităţile nutriţionale excepţionale ale laptelui uman, sugarii alimentaţi exclusiv natural, cu ritm foarte bun de creştere, sunt candidaţi pentru o diversificare tardivă.

Preparatele industriale pentru diversificare nu sunt suficient de bine cunoscute în ţara noastră de către părinţi şi chiar de către medici, au un preţ ridicat şi nu există tradiţie pentru utilizarea lor (au lipsit complet de pe piaţă până recent!). Ele vor putea fi introduse în timp, deoarece prezintă unele avantaje certe, cum sunt: economie de timp, comoditate extremă în administrare, preparare instant, posibilitatea de stocare, varietate mare indiferent de sezon. Aceste preparate prezintă însemnate avantaje nutriţionale, având densitate nutritivă standardizată (respectă criterii recomandate ESPGAN/FAO), digestibilitate foarte bună (obţinută în procesul de preparare industrială), conţinut redus de sare (2 g/kg), majoritatea nu conţin zahăr cristalizat (previn obezitatea, cariile dentare), făinurile nu conţin gluten, cerealele sunt îmbogăţite cu fier şi au o biocalitate garantată (nu conţin conservante), sunt securizate bacteriologic, toxic şi oncologic. Preparatele industriale de diversificare au norme de calitate înscrise pe ambalaj, cum sunt: vârsta pentru care sunt recomandate (baby, junior), cantitatea şi tipul glucidelor, *gluten-free*, calorii, sodiu, vitamine, fier, alte ingrediente care depăşesc 2%, data expirării. Exemple de astfel de preparate sunt: piureuri de legume şi fructe în diferite combinaţii, cereale cu sau fără gluten, cereale cu sau fără lapte, amestecuri de cereale (7) sau alimente combinate (legume+carne de vită sau pui, legume+carne+făinos, fructe+făinos+lapte etc.).

Cele mai alergizante alimente rămân oul, peştele, căpşunile; acestea nu vor fi administrate sugarilor cu teren alergic (anamneză familială), dar aceste măsuri, care se referă la o populaţie infantilă selecţionată, nu trebuie extrapolate la toţi sugarii, nefiind recomandată o schemă dietetică generală. Recent, unele firme producătoare de alimente de diversificare pentru sugar au pus la dispoziţie produse hipoalergenice fără proteine de lapte de vacă şi gluten, ce pot fi administrate începând cu vârsta de 5 luni (ex. Humana SL, Pap-San Humana HA Pap).

TEHNICA ALIMENTAŢIEI COPILULUI SĂNĂTOS ŞI BOLNAV

Alimentaţia la sân. Laptele uman rămâne „standardul de aur", alimentul ideal pentru nou născutul la termen şi pentru sugarul în primele 6 luni de viaţă. În afară de certe avantaje nutriţionale, neegalate de nici o formulă, oricât ar fi ea de sofisticată, alimentarea la sân creează o relaţie optimă mamă-copil, care va fi resimţită toată viaţa la nivelul acestui cuplu. Toţi nou născuţii sunt candidaţi la alimentaţia la sânul propriei mame, şi numai situaţii care trebuie considerate ca excepţionale vor putea motiva privarea de acest avantaj şi drept al copilului. Este vorba de prematuri cu greutate foarte mică la naştere, care nu au reflex de deglutiţie sau au fost sever traumatizaţi neurologic intra- sau perinatal. *Orice nou născut, indiferent de greutate, care poate să sugă, va fi pus la sân*. Unele malformaţii, cum sunt despicăturile labio-palatine, pot împiedica alimentarea naturală a nou născutului, dar aceste situaţii sunt destul de restrânse numeric. Dintre contraindicaţiile care ţin de mamă, în afară de unele incidente locale (ragade) care sunt trecătoare, se citează: stările febrile, stările septice, tuberculoza activă, neoplaziile şi infecţia HIV diagnosticate la mamă. Conform recomandărilor din pediatria clasică, o mamă luetică îşi poate alăpta propriul nou născut.

Se recomandă pregătirea sânilor încă înainte de naştere, prin masaj, frecţionări ale mameloanelor cu un prosop mai aspru etc.

Nou născutul va fi pus la sân după primele 3-6 ore de viaţă, la început câte 5 minute la fiecare sân, după care timpul va fi majorat la 10 minute ş.a.m.d. Se consideră că un supt nu trebuie să se prelungească peste 20 de minute. Există varianta de a se oferi sugarului câte un sân, alternativ, la mese succesive sau câte 10 minute la fiecare sân în timpul aceleiaşi alăptări. Singura metodă de a menţine secreţia lactată în cantitate adecvată este suptul copilului, nici o altă metodă nefiind la fel de eficientă pentru stimularea lactaţiei. Mulsul sistematic şi repetitiv sfârşeşte prin a scădea nedorit cantitatea de lapte. Metoda „liberală" de administrare a sânului „la cerere" este acceptată de pediatri dacă se obţine o curbă ponderală optimă (spor ponderal de 20-30 g/zi). Nu există lapte uman de calitate necorespunzătoare (argument anecdotic care „justifica" introducerea alimentaţiei artificiale), ci numai lapte uman în cantitate insuficientă. Această situaţie este probată în primul rând de un ritm de creştere insuficient. Toată lumea se aşteaptă ca nou născutul care nu primeşte suficient lapte să plângă de foame, ceea ce

în practică este greu de sesizat; mai frecvent, sugarul staţionează, apoi scade în greutate, uneori prezintă semne de deshidratare, oligurie sau constipaţie, date clinice care vor atrage atenţia medicului. Dovedirea unei secreţii de lapte de volum suficient aducându-se ca argument „curgerea sânilor" este neconvingătoare dacă ritmul de creştere a nou născutului este nesatisfăcător. Hipogalactia este o realitate, dar nu trebuie să constituie un pretext pentru recurgerea nejustificată la alimentaţia artificială.

Prematurii cu greutate foarte mică la naştere vor primi, alături de laptele de mamă, suplimente din formule destinate special acestor vârste, pentru a se obţine un ritm de creştere identic cu cel din viaţa intrauterină. Sunt foarte puţine mamele care „refuză" să-şi alimenteze nou născutul la sân. „Falimentul" alimentaţiei naturale este cel mai frecvent opera medicului pediatru, care recurge cu mare uşurinţă la alimentaţia artificială (din necunoaştere, comoditate şi supraaprecierea valorii formulelor).

Momentul alăptării este un moment de intimitate al cuplului mamă-copil, pe care aceştia şi-l acordă reciproc. El trebuie să decurgă într-o atmosferă de calm şi linişte, într-o încăpere separată, netulburat de agitaţia casei. Dacă nou născutul doreşte o masă în cursul nopţii, este bine să-i fie satisfăcută această cerere, căci în primele luni de viaţă o pauză alimentară de 6-8 ore poate fi intolerabilă pentru copil. De obicei, după masa din cursul nopţii, ambii parteneri dorm liniştiţi şi fericiţi. Comoditatea administrării, lipsa oricărei investiţii financiare şi mai ales enormul avantaj nutriţional pe care îl oferă alimentarea sugarului cu lapte matern face din aceasta modalitatea optimă de hrănire a sugarului. Metoda dă rezultate în special în mediile dezavantajate economic pentru care alimentarea cu formule este un lux pe care acestea nu şi-l pot permite. Recent, Ministerul Sănătăţii şi Familiei din România a adoptat măsura asigurării gratuite a laptelui destinat sugarilor alimentaţi mixt sau artificial.

Alimentaţia cu biberonul. Un număr îngrijorător de mare de sugari, chiar sub vârsta de 3 luni, nu beneficiază de alimentaţie naturală. Industria alimentelor pentru copii oferă o gamă foarte diversificată de formule ale căror principii de fabricare şi compoziţie au fost larg comentate în subcapitolele anterioare. Spre deosebire de formulele fabricate în SUA, care se comercializează „gata de administrare", în formă lichidă, cu biberoane şi tetine de unică folosinţă, tradiţia europeană, la care se aliniază şi ţara noastră, utilizează formule care se prezintă sub formă de pulbere, în cutii închise ermetic. Pe cutie sunt înscrise explicit compoziţia produsului, destinaţia, modul de preparare (alcătuirea diluţiilor). Majoritatea formulelor au o concentraţie standard de o măsură pentru 30 ml apă, dar există şi alte diluţii recomandate. Există tendinţa de a uniformiza diluţiile diferitelor preparate, pentru a nu se crea confuzii. Toate formulele sunt instant, au o compoziţie adecvată şi se prepară prin dizolvare uşoară în apă fiartă şi răcită la temperatura de administrare, fără adausuri sau fierbere după preparare. Acest mod „comod" de preparare presupune însă un întreg arsenal de veselă specială pentru sugari (biberoane, tetine, vase de fiert apă, vase pentru sterilizarea biberonului şi tetinelor sau aparatură specială, cu sterilizare cu abur, electrică sau la microunde). Manipularea igienică impecabilă a veselei sugarului, sterilizarea prin fierbere sau cu abur cald după fiecare utilizare, prepararea produsului pentru o singură masă sunt măsuri elementare care trebuie respectate pentru a se evita orice neajuns. Cea mai comună eroare (în afară de nerespectarea igienei) este prepararea unui produs într-o concentraţie necorespunzătoare, ceea ce are ca prim efect administrarea necorespunzătoare de calorii şi substanţe nutritive, un spor ponderal inadecvat, tendinţa de a schimba formula din motive neîntemeiate („nu-i merge bine"), ştiindu-se că formulele sunt foarte asemănătoare între ele pentru aceeaşi categorie de produs, având o compoziţie strict standardizată. Aceste greşeli sunt evitate dacă formula este comercializată în formă lichidă, gata de administrat.

Spre deosebire de alimentaţia naturală, alimentaţia artificială cu formule se administrează la ore fixe. Cantitatea de produs pentru 24 ore este egală cu nevoia de lichide, iar numărul de mese se stabileşte în funcţie de vârsta, greutatea, tiparul alimentar ale copilului, variind între 7 mese/24 ore la nou născut şi scăzând până la 5 mese/24 ore la sugarul din al doilea semestru de viaţă.

Relaţia afectivă dintre mamă şi sugar există şi în cazul alimentaţiei cu biberonul. În timpul mesei, ei se examinează reciproc, îşi vorbesc. Cu timpul, sugarul manifestă o reacţie de înviorare la vederea biberonului şi devine neliniştit în apropierea orelor de masă.

O formulă alimentară intermediară este reprezentată de ***alimentaţia mixtă,*** termen care defineşte combinaţia alimentaţie la sân (de obicei insuficientă cantitativ) şi alimentaţie cu biberonul (cu formule). Există 2 metode de administrare a alimentaţiei mixte: metoda alternativă (mese la sân alternând cu mese la biberon) şi metoda complementară. Este esenţial ca laptele uman să fie primul administrat, pentru ca sugarul înfometat să fie „motivat" de a face efortul să sugă, după care i se administrează formula de complementare, în mod ideal cu linguriţa. Din experienţă, se ştie că un sugar alimentat mixt devine curând alimentat artificial, dacă nu există o grijă specială din partea mamei şi a medicului de a menţine, măcar parţial, alimentaţia cu lapte uman.

Alimentaţia cu linguriţa. Diversificarea este considerată de către unii pediatri nutriţionişti ca „a doua naştere", pregătind sugarul pentru alimentaţia care-i va fi proprie tot restul vieţii. În esenţă, se trece de la sucţiune la masticaţie. Succesiunea dezvoltării sugarului şi adaptarea în funcţie de aceasta a tehnicilor de hrănire destinate sugarilor normali, sănătoşi, născuţi la termen sunt prezentate în tabelul 2.12.

Tehnica trecerii de la alimentaţia cu biberonul la alimentaţia cu linguriţa se învaţă treptat atât de mamă

Tabel 2.12. Succesiunea dezvoltării sugarului şi tehnicile de hrănire la sugarii normali, sănătoşi, născuţi la termen*

Vârsta copilului	Dezvoltarea aptitudinilor		
	Performanţele gurii	**Aptitudinile mâinii şi ale copilului**	**Modalităţi de hrănire sau abilităţi de care sugarul este capabil**
De la naştere până la 5 luni	• Reflex supt/înghiţire • Reflex de propulsie a limbii • Reflex de fixare pentru supt	• Control slab al mişcărilor capului, gâtului şi trunchiului • Duce mâinile la gură la aproximativ 3 luni	• Înghite lichide, dar împinge majoritatea obiectelor şi alimentelor solide afară din gură
4-6 luni	• Apasă buza superioară sau inferioară când linguriţa este introdusă în gură • Mişcări de ronţăire în sus şi în jos • Poate transfera alimentul de pe partea de sus pe partea de jos a limbii, pentru a înghiţi • Reflexul de propulsie a limbii şi reflexul de fixare încep să dispară • Deschide gura când vede linguriţa apropiindu-se	• Control bun al capului • Stă sprijinit • Foloseşte mâna pentru a apuca obiectele (apucare palmară)	• Ia dintr-o linguriţă piure sau alimente solide şi le înghite • Bea cantităţi mici de lichide dintr-o ceaşcă
5-9 luni	• Începe să controleze poziţia alimentului în gură • Mişcări de ronţăire sus-jos, jos-sus • Poziţionarea bolusului alimentar între maxilare, pentru mestecare	• Începe să stea singur nesusţinut • Urmăreşte alimentele cu ochii • Începe să folosească degetul arătător şi policele pentru a apuca obiectele (apucare prin ciupire)	• Începe să mănânce alimente fierte • Mănâncă uşor dintr-o linguriţă • Ţine o sticlă în mod independent, cu una sau cu ambele mâini • Bea dintr-o cană, cu o anumită împroşcare • Începe să se hrănească singur, cu mâinile
8-11 luni	• Mişcă alimente dintr-o parte în alta a gurii • Începe să-şi arcuiască buzele în jurul marginei căniţei • Începe să mestece după un model rotativ (mişcare diagonală a maxilarelor, după cum mâncarea se mişcă de pe o parte sau din cerul gurii)	• Stă în şezut cu uşurinţă • Duce obiectele din mână la gură	• Începe să mănânce alimentele măcinate sau tocate mărunt şi bucăţi mici de alimente moi • Începe să experimenteze (să mănânce cu linguriţa), dar preferă să se hrănească singur, cu mâinile • Bea dintr-o cană, cu mai puţină împroşcare
12 luni	• Mestecare rotativă (mişcare diagonală a maxilarelor), mâncarea este mişcată de pe părţile laterale sau centrale ale gurii	• Începe să bage lingura în gură • Începe să ţină singur cana • Coordonarea ochi-mână-gură este foarte bună	• Mănâncă alimente tocate şi bucăţi mici de alimente moi gătite • Începe să se hrănească singur, dar cu ajutor

*Stadiile de dezvoltare sunt aproximative şi pot varia de la un sugar la altul

cât şi de copil. Dintre greşelile cele mai comune, citâm prelungirea administrării alimentelor cu biberonul, chiar după diversificare şi chiar după vârsta de 1 an, când mesele de lapte continuă să fie administrate „tradiţional" tot cu tetina. Trecerea la alimentaţia cu linguriţa presupune noi situaţii comportamentale. Tot timpul mesei, mama trebuie să se afle în interacţiune cu copilul, să menţină contactul ochi în ochi. În jurul vârstei de 1 an copilul începe să aibă manifestări de autonomie, de exemplu doreşte să mănânce singur. Acceptarea acestor tendinţe stimulează iniţiativa şi obţinerea unei experienţe personale, elemente esenţiale pentru dezvoltarea cognitivă a copilului. Primele încercări de autoalimentare vor fi stângace, locul mesei nu va avea un aspect tocmai curat! Primele gesturi pe care le face copilul nu sunt acceptate de anturaj (ia mâncarea cu mâna din farfurie şi apoi o duce la gură). Ulterior, cu tact, se poate obţine educarea copilului în spiritul unui comportament

acceptabil social. Interacţiunea din timpul orelor de masă, pentru copilul mai mare de 18 luni, poate fi folosită ca prilej de educare şi învăţare. Administrarea forţată de alimente este cauza anorexiei psihogene, atât de frecventă în familiile cu copii hiperprotejaţi. De la 2 ani, copilul va fi aşezat pe un scaun special şi va lua masa împreună cu părinţii. După 4 ani trebuie să utilizeze corect linguriţa şi furculiţa, iar după 7 ani trebuie să ştie să folosească şi cuţitul. Pentru orice perioadă de vârstă, este de dorit să existe cel puţin o masă pe zi când familia mănâncă reunită, prilej de cunoaştere şi interacţiune reciprocă. Masa trebuie să rămână o experienţă plăcută pentru toată lumea. Ea va fi permanent utilizată ca prilej educaţional şi pentru deprinderea regulilor de comportare în societate.

Alimentaţia cu sonda nazo-gastrică. Cea mai fiziologică metodă de alimentare a copilului, chiar dacă este grav bolnav, este calea digestivă, cu numeroase avantaje psihologice, tehnice şi mai ales nutriţionale. Alimentaţia parenterală exclusivă trebuie să rămână o procedură de excepţie. În situaţii speciale, când reflexul de deglutiţie este abolit (comă) sau la prematuri cu greutate foarte mică la naştere, se poate recurge la tehnici speciale pentru menţinerea căii digestive în circuitul aportului nutriţional. Gavajul (sonda nazo-gastrică) se utilizează curent în secţiile de prematuri cu vârstă de gestaţie mai mică de 32 de săptămâni sau pentru copii cu anomalii congenitale maxilo-faciale. Sonda se introduce în stomac controlându-se cu atenţie poziţia intragastrică. Introducerea sondei în căile respiratorii este un accident regretabil, care se poate solda cu decesul. Pe sonda nazo-gastrică, formula poate fi administrată în bolus sau în ritm continuu, cu pompa, ultima metodă fiind indicată doar copiilor care au regurgitaţii frecvente şi tolerează doar volume gastrice foarte mici. Este de preferat administrarea alimentelor în bolus şi mai ales este obligatoriu ca zilnic să existe în tubul digestiv un mic volum de lapte (10 ml/kg/zi pentru prematurul foarte mic) care asigură aşa numita *alimentaţie trofică*. Chiar în cantitate foarte mică, aceasta are rol în stimularea dezvoltării tractului gastro-intestinal, favorizează eliberarea hormonilor digestivi şi pregăteşte intestinul pentru nutriţie enterală. Dacă acest deziderat nu este îndeplinit, curând se instalează atrofia mucoasei vilozitare.

Sonda nazo-gastrică este metoda curentă de administrare a formulelor, dar există situaţii în care, din cauza regurgitaţiilor frecvente sau pentru că nu sunt tolerate volume gastrice acceptabile, este necesar ca sonda să traverseze pilorul (sondă transpilorică). Introducerea de volume relativ mari de lichide direct în intestin se soldează frecvent cu distensie abdominală şi diaree. Pentru copiii în stare gravă din secţiile de terapie intensivă, se pot utiliza soluţii concentrate pentru nutriţie enterală, care oferă substanţe nutritive într-un volum mic. Indicaţiile nutriţiei enterale sunt prezentate în tabelul 2.13.

În situaţii speciale, în care se estimează o durată de peste 8 săptămâni a alimentaţiei enterale, se recomandă gastrostomie sau enterostomie. Imediat ce alimentaţia pe care orală se poate relua, aceasta va fi administrată prin orice mijloace.

Alimentaţia parenterală (AP) sau, mai corect, nutriţia parenterală constă în folosirea căii venoase pentru asigurarea aportului de substanţe nutritive, în condiţiile în care calea digestivă este imposibil de utilizat, inadecvată sau chiar periculoasă. Categoriile de copii care sunt candidaţi pentru AP sunt, în primul rând, prematurii cu greutate foarte mică (sub 1800 g) despre care se estimează că nu vor putea primi o cantitate suficientă de principii alimentare, din cauza imaturităţii funcţionale digestive sau din cauza situaţiei neurologice, nou născuţii supuşi tratamentului chirurgical pentru corectarea unor malformaţii digestive, cazurile de diaree nespecifică asociate cu malabsorbţie şi malnutriţie severă, care nu tolerează nici un fel de formulă dietetică. AP trebuie considerată o procedură de excepţie şi, imediat ce situaţia clinică permite, se va recurge la calea orală.

Abordarea căii venoase pentru perfuzarea substanţelor nutritive se face în două variante: pe vene periferice, mai simplu de cateterizat din punct de vedere tehnic, procedeu care se însoţeşte mai rar de complicaţii iar acestea sunt mai puţin severe, şi pe cateterul venos central, care este plasat la nivelul venelor cave (superioară sau inferioară), pe cale chirurgicală, percutan sau prin venotomie. Cateterul venos central are avantajul de a permite perfuzarea unor soluţii hiperosmolare într-un volum mic, dar are dezavantajul unor complicaţii infecţioase greu de evitat chiar dacă pe circuitul de perfuzie se interpune filtrul bacterian (0,22 microni).

Cantitatea totală de lichide perfuzate depinde direct de necesarul energetic, ştiind că fiecare 100 kcal necesită 140 ml (0,71 kcal/ml), iar maximum de volum tolerat este de 250 ml/kg. În afară de necesarul de calorii pentru metabolism bazal şi nevoi de creştere, se au în vedere

Tabel 2.13. Indicaţiile nutriţiei enterale la bolnavii gravi

Boli digestive	Boli extradigestive
• Esofagita postcaustică	• Stări hipermetabolice (arsuri, sepsis)
• Chirurgia tractului gastrointestinal	• Probleme neurologice
• Diaree cronică nespectifică	– comă prelungită
• Sindrom de intestin scurt	– tulburări de deglutiţie
• Insuficienţă hepatică	– postoperator

pierderile de lichide prin hiperventilaţie (5-20 ml/100 kcal/24 ore), transpiraţii profuze (5-25 ml/100 kcal/24 ore) sau febră (15-20 ml/kg/24 ore pentru fiecare grad de temperatură care depăşeşte 37°C). Pentru prematurii cu greutate foarte mică se începe cu 40-60 ml/kg/24 ore şi se creşte lent în cursul primei săptămâni de viaţă, până la 100-200 ml/kg/24 ore. Cantitatea medie care se perfuzează prematurilor la sfârşitul primei săptămâni de viaţă este de 140-150 ml/kg/24 ore.

Hidraţii de carbon. Glucoza este cea mai utilizată sursă de calorii în AP. Se utilizează soluţii de 10-12,5% în AP administrată pe vene periferice şi soluţii de 20% pentru perfuzia pe cateter venos central. Soluţiile de glucoză oferă 3,4 kcal/g. Toleranţa la glucoză a copilului prematur depinde de greutatea acestuia şi de vârsta gestaţională. Dacă un nou născut la termen tolerează 7-8 mg/kg/min şi se poate ajunge la 10-14 mg/kg/min, prematurul tolerează doar 6-7 mg/kg/min, ceea ce corespunde unei cantităţi de 100 ml/kg soluţie glucozată 10%. Pentru prematuri se recomandă doze de 80-120 de ml/kg/zi soluţie 10% de glucoză, ceea ce acoperă nevoile calorice şi posibilităţile de metabolizare, cu risc minim de hiperglicemie. Se mai recomandă ca nici o soluţie administrată pe o venă periferică să nu aibă osmolaritate mai ridicată de 100 mOsm/100 ml.

Proteinele, în AP, sunt obţinute din soluţii cristaline de aminoacizi. Soluţiile pediatrice au avantajul adausului unor aminoacizi esenţiali, cum sunt taurina, acidul glutamic, acidul aspartic, precum şi acela al cantităţilor mai mici de metionină şi fenilalanină. Se începe cu administrarea a 1 g proteină/kg şi se creşte progresiv doza, până se ajunge la 3 g/kg/24 ore pentru prematuri, 2-2,5 g/kg/24 ore pentru copii şi 1-1,5 g/kg/24 ore la adulţi.

Lipidele constituie sursa cea mai concentrată de calorii. Infuzarea de soluţii de lipide este indispensabilă în AP, ca sursă energetică majoră şi sursă de PUFA. Riscul administrării parenterale de lipide ţine de inducerea colestazei. Doza recomandată variază între 0,5-2 g/kg/24 ore, ritmul de perfuzie recomandat fiind de 0,15 g/kg/oră.

Aportul *electroliţilor* în AP este identic cu nevoile de bază. Aportul de Na, K, Cl şi Ca trebuie să asigure o cantitate de 1-2 mEq/kg/24 ore, urmând ca eventualele pierderi să fie înlocuite. Ajustarea cantităţii de electroliţi se poate face după ionograma serică.

AP corectă asigură şi aport de fosfor, vitamine şi oligoelemente.

Calcularea osmolarităţii soluţiilor perfuzate se face astfel: glucoza (g/l x 5,5), proteine (g/l x 10,9), lipide 10% (280 mOsm/l). Creşterea zilnică a osmolarităţii soluţiilor nu trebuie să depăşească 100 mOsm/l pentru fiecare 24 ore de AP, cu un nivel maxim de 800 mOsm/l care nu trebuie depăşit.

AP nu este o procedură lipsită de riscuri, chiar în condiţiile în care calcularea volumelor, caloriilor şi principiilor nutritive a fost făcută corect. Cele mai temute complicaţii sunt cele infecţioase (mai ales pentru procedurile pentru cateter venos central), cele mecanice (migrarea cateterului), metabolice (colestaza, steatoza hepatică). Procedura trebuie folosită numai în situaţii bine justificate, în colective familiarizate cu această tehnică, cu experienţă în domeniu.

RELAŢIA MAMĂ – COPIL

Legătura dintre mamă şi copil este una dintre cele mai trainice, privită din punct de vedere biologic şi social. Se bazează pe sentimentul matern, la care se adaugă interferenţe sociale, psihologice, educaţionale, culturale, tradiţionale. În sistemul biosocial al familiei moderne, ambii părinţi sunt implicaţi în creşterea şi educarea copilului, dar mama rămâne factorul determinant, care supraveghează şi îndrumă împlinirea biologică şi socială a fiinţei umane.

Calitatea interacţiunii părinţi-copii depinde de o mulţime de factori:

- constituţia genetică şi temperamentală, atât a copilului cât şi a părinţilor, care direcţionează stilul de răspuns şi capacitatea de adaptare a cuplului;
- factori culturali, contextul istoric şi geografic, suportul social (acţiunile prosociale oferite de comunitate), condiţiile economice ale familiei (familiile dezavantajate economic şi cultural neputând oferi condiţii optime);
- tipul de relaţie (interacţiune) a părinţilor copilului cu *proprii lor părinţi*, element cu valoare predictivă asupra calităţii relaţiei cu propriul copil;
- tipul de relaţii familiale şi capacitatea de adaptare socială a cuplului parental;
- patologie psihiatrică a unuia dintre părinţi;
- dimensiunea familiei.

Dragostea părintească şi relaţia biologică părinţi-copii nu sunt elemente care să explice şi să determine într-o măsură suficientă un comportament adecvat şi o interacţiune optimă părinţi-copii.

În existenţa duplexului mamă-copil există o perioadă privilegiată, când se realizează cele mai trainice legături şi acestea se stabilesc imediat postnatal. Ataşamentul brusc ce se instalează între mamă şi copil este denumit în literatura de specialitate printr-un termen anglo-saxon consacrat: *„bonding"* (introdus în anul 1972). În urma acestui proces, părinţii devin brusc extrem de atraşi de noul născut. Favorizarea acestei legături se realizează prin privitul îndelungat al copilului şi contactul între tegumentele acestuia şi tegumentele mamei. Mama este foarte sensibilă, pentru realizarea acestui ataşament existând motivaţii psihologice şi hormonale. Copilul răspunde la dragostea părinţilor manifestându-şi ataşamentul faţă de ei, care devine evident în jurul vârstei de un an. Calitatea ataşamentului copilului reflectă, în fond, calitatea relaţiei mamă-copil. Se pare că acest *bonding* precoce îşi va exercita influenţa pentru tot restul vieţii.

Sentimentul matern are la bază instinctul matern mult amplificat de motivaţii sociale şi culturale, ceea ce face ca în prima perioadă de viaţă duplexul mamă-copil să fie inseparabil. Ambii parteneri au nevoie de prezenţa celuilalt şi relaţia mamă-copil exemplifică una dintre cele mai trainice legături umane. Mama este elementul esenţial al cuplului, care stimulează şi induce comportamentul social al copilului, acesta fiind o fiinţă socială, calitate pe care o dovedeşte de la cea mai fragedă vârstă. Copilul este un membru cu drepturi depline în celula specială a familiei, căreia îi aduce modificări de comportament şi adaptabilitate, care permit cuplului să includă nou născutul în structura familiei.

Pentru a stimula comportamentul social al copilului trebuie cunoscut conceptul de *dialog*; ambii parteneri înţeleg că dialogul presupune două persoane în interacţiune, că ambele roluri sunt reciproce şi interschimbabile (actor-spectator, vorbitor-ascultător). Dialogul nu poate avea loc dacă sugarul nu înţelege noţiunea de *reciprocitate*, dacă nu-şi asumă un rol activ în această interacţiune. Chiar în perioada de nou născut, mama se comportă faţă de copil ca şi cum acesta ar fi un interlocutor adevărat şi i se adresează vorbindu-i. Sugarul dispune de capacităţi senzoriale şi perceptive, astfel că el este capabil să răspundă la intenţiile de comunicare avansate de adulţii din anturaj. La vârsta de două luni, sugarul zâmbeşte social. Sub vârsta de două luni, sugarul nu are intenţii de comunicare, dar percepe bine şi repede iniţiativele partenerului activ (mama). După vârsta de două luni, este uşor de obţinut un zâmbet prietenos, de către orice adult care se apropie cu căldură de sugar. După vârsta de două luni, sugarul zâmbeşte provocat, dar nediscriminatoriu. Abia după vârsta de şase luni el devine selectiv, caută şi îi răsplăteşte numai pe cei din anturaj cu un zâmbet. Sugarul dispune de mijloace care să-i permită comportamente de comunicare interumană, iniţial comunicarea fiind nonverbală. Comunicarea verbală se instalează în jurul vârstei de un an. Înainte să poată rosti cuvintele, copilul le înţelege sensul. Rolul mamei este covârşitor pentru deprinderea de către copil a limbajului verbal (de unde şi denumirea de „limba maternă").

A fost surprinzătoare pentru cercetători constatarea că mamele, atât de diferite privind comportamentul

(temperamentul), nivelul intelectual şi educaţional, utilizează acelaşi tip de comunicare cu sugarul, iar acesta dispune de mecanisme înnăscute privind cooperarea cu adultul, fiind o fiinţă socială prin excelenţă.

Mama şi sugarul trebuie consideraţi un sistem complex, în care fiecare membru interacţionează şi se influenţează reciproc, fiecare cuplu mamă-copil având un mod particular de armonizare a interacţiunilor, copilul direcţionând şi modelând comportamentul mamei, iar mama adaptându-se succesiv gradului de dezvoltare a sugarului, în funcţie de vârsta şi varietatea lui temperamentală.

Există diferenţe între concepţia mamelor referitoare la ceea ce trebuie să ştie să facă un copil considerat normal şi ceea ce poate să îndeplinească copilul real. Un număr relativ mare de mame este decepţionat de tipul de comportament şi performanţele sugarului lor, de satisfacţia pe care le-o procură îngrijirea acestuia.

Decepţia mamelor (se vor avea aici în vedere şi mamele copiilor handicapaţi fizic sau motor) poate fi justificată sau nu, dar este sigur că aceste mame nu au reuşit să se adapteze nivelului de comunicare la care face faţă copilul şi nici necesităţilor emoţionale ale acestuia, ceea ce le creează un sentiment de insatisfacţie. În cazul în care copilul nu corespunde celor aşteptate de părinţi, există riscul ca aceştia să fie dezamăgiţi. Acest tip de insatisfacţie influenţează în mod activ comunicarea mamă-copil.

Diferenţele temperamentale dintre părinte şi copil afectează armonizarea comunicării şi legătura optimă dintre ei. În faţa diversităţii temperamentale susceptibile a fi întâlnită în rândul mamelor, dar şi al copiilor, există probabilitatea ca armonizarea şi comunicarea lor să nu aibă loc la nivelul dorit. Discordanţa dintre ceea ce mama aşteaptă de la copilul ei şi ceea ce îi oferă în cadrul duplexului mamă-copil împiedică o comunicare la parametri optimi. Părinţii trebuie să-şi adapteze expectaţiile la resursele copilului şi să-i recunoască limitele posibilităţilor. În acelaşi timp, au datoria de a-l schimba, încuraja şi educa, astfel încât acesta să aibă încredere în el.

Contactul *ochi în ochi* este cea mai bună dovadă că între cei doi s-a stabilit comunicarea. Încă din perioada de nou născut mama este preocupată să capteze atenţia vizuală a copilului şi reuşeşte acest lucru cu destulă uşurinţă, dacă se plasează în câmpul vizual al acestuia, la distanţa de 20-25 cm (respectând capacitatea de fixare şi convergenţă a sugarului de vârstă mică).

Contactul vizual al copilului cu mama sa are rol de *feed-back* pozitiv, confirmând sau infirmând armonia cuplului. Durata atenţiei vizuale este în directă legătură cu mecanismul cunoaşterii şi calitatea interacţiunii mamă-copil. Privirea reciprocă trădează înţelegerea mutuală a celor doi parteneri ai duplexului şi exprimă şi ataşamentul lor reciproc. În perioada prelingvistică, privirea ochi în ochi ţinea loc de conversaţie. Comunicarea non-verbală se stabileşte nu numai cu privirea, ci şi prin gesturi.

Un moment deosebit al comunicării mamă-copil îl constituie ora de masă, alimentarea copilului fiind un moment optim de interacţiune. Sugarul apreciază ora de masă (şi se bucură la sosirea ei) nu atât pentru că astfel îşi potoleşte senzaţia de foame, ci şi pentru că momentul mesei constituie un prilej de comunicare cu mama sa. Alăptarea la sân este un moment tipic de interacţiune mamă-copil, superioritatea alimentaţiei cu lapte matern constând nu numai din avantaje nutriţionale evidente, ci şi din momente unice de comunicare optimă a duplexului mamă-copil. Privind o mamă care îşi alăptează copilul, impresia care se degajă privitorului este acea de cuplu inseparabil, care acţionează coordonat, ambii parteneri fiind implicaţi în acţiune.

În timpul orelor de masă se obţine contact vizual, dar şi zâmbet, vocalize, iar sugarul mare începe explorarea lumii materiale din jur. Primele manifestări de autonomie ale copilului de un an (când acesta doreşte să mănânce singur) se exprimă tot cu ocazia orelor de masă. Şcoala americană de psihologie recomandă ca aceste manifestări şi iniţiative să nu-i fie curmate. Pentru copilul de 11 luni masa poate deveni un moment de educare şi învăţătură şi, la orice vârstă, orele de masă trebuie să constituie un prilej de interacţiune între membrii familiei. Cu toate rigorile vieţii moderne este recomandabil ca, cel puţin o dată pe zi, întreaga familie să poată fi reunită în jurul mesei.

Se ştie că interacţiunea dintre două persoane se schimbă în prezenţa celei de a treia, chiar dacă este vorba de duplexul mamă-copil şi persoana care se interpune este tatăl copilului.

Familiile dezorganizate au afectat tiparul de comunicare în mod caracteristic şi echilibrul familiei este sever influenţat de existenţa conflictelor dintre cei doi parteneri.

Modificări ale relaţiei părinte-copil au loc în mod tipic în adolescenţă, tânărul dând dovadă de dorinţa de independenţă (inclusiv economică). Se consideră că vârsta de 18 ani este cea la care tânărul se desprinde psihologic de tutela familiei şi apreciază mai mult relaţiile de prietenie din afara ei. Curând, legătura psihologică dominantă o constituie o relaţie cu un tânăr de sex opus. Ruptura de familie nu intervine, de cele mai multe ori, în ciuda acestor tendinţe, deoarece adolescentul nu are resurse financiare proprii.

O altă cauză care alterează interacţiunea părinţi-copii este boala cronică a copilului, dintre care cea mai precoce şi mai puţin aşteptată este naşterea unui copil cu malformaţie congenitală. Această realitate este resimţită adesea ca un stress de către cuplul parental. Impactul negativ este cu atât mai sever, cu cât malformaţia modifică aspectul fizic şi în special integritatea cranio-

facială. Există o mare varietate de reacţii parentale în faţa unei astfel de situaţii. Unii se adaptează şi acceptă copilul cu malformaţie, alţii îl abandonează psihic (şi fizic), iar alţi părinţi dezvoltă depresie. Există, destul de frecvent, o tendinţă de a hiperproteja copilul deficient, supraprotecţia împiedicându-l să experimenteze realitatea. Supraprotecţia se manifestă prin excesiva permisivitate şi supragratificaţie. Rupt de realitatea imediată, copilul devine inadaptabil, nu-şi mai poate evalua corect propriile capacităţi.

Bolile cronice ale copilului (astm, diabet, epilepsie, artrită reumatoidă juvenilă) interferă în alt mod legătura copilului cu mediul şi nu rămân fără efect asupra ataşamentului părinţi-copil.

S-a remarcat faptul că nu există o relaţie directă între severitatea bolii, din punct de vedere medical şi impactul psihologic al bolii asupra familiei şi copilului.

În sfârşit, separarea mamă-copil (părinţi-copil), în special la vârstele mici (vârsta unei maxime dependenţe a cuplului mamă-copil), realizează o adevărată dramă psiho-socială. Ea poate surveni pe perioade scurte (exemplu: internarea copilului în spital) şi este de obicei fără consecinţe psihologice de durată, sau pentru perioade lungi (abandonarea copilului în spital, internarea lui în instituţii socio-medicale pentru protecţia minorului). Divorţul parental sau decesul unuia dintre părinţi, urmat de recăsătorirea părintelui restant, constituie tot atâtea drame care îşi pun amprenta asupra relaţiei părinte-copil.

Există o patologie psiho-somatică extrem de variată întâlnită la copiii care suferă separarea de părinţi. Situaţia se reproduce aproape în condiţii experimentale în leagănele sau casele de copii, dacă nu se iau măsuri active de asigurare a nevoii de afecţiune a fiinţei umane, prin atitudinea adecvată a personalului de îngrijire. Sugarul lipsit de afecţiunea mamei are tulburări de creştere şi dezvoltare şi acestea îmbracă tabloul clinic al malnutriţiei nenutriţionale, al problemelor digestive (anorexie, vărsături, ruminaţie) şi semnelor grave de deprivare emoţională care se manifestă prin depresie (începând de la vârstele cele mai fragede).

Aceşti copii nu mai manifestă reciprocitate socială, sunt apatici şi inactivi, nu zâmbesc şi nu se bucură de nimic. Depresia copilului este un sindrom plurietiologic, în care neglijarea afectivă constituie eventualitatea cea mai pregnantă.

În concluzie, sugarul este o fiinţă socială, care intră în relaţie socială cu mama sa încă din perioada de nou născut. Interacţiunea părinţi-copii este, în fond, un dialog social, schimbul fiind iniţiat de ambii părinţi, începând cu vârsta de două luni.

PEDIATRIE PREVENTIVĂ

Pediatria preventivă reprezintă totalitatea măsurilor care împiedică apariţia îmbolnăvirilor sau a disabilităţilor severe la copil. Aceste deziderate se realizează prin programe comunitare, în care medicul pediatru este implicat în mod activ. Programele de sănătate presupun măsuri educative precum şi încercări de manipulare a mediului, pentru ca acesta să nu devină factor de îmbolnăvire (referirea se face la mediul natural, biologic, social, dar sunt implicaţi şi factori economici, legislativi etc.). Programele comunitare de prevenire a îmbolnăvirilor sunt orchestrate de organisme abilitate (Ministerul Sănătăţii şi Familiei, Poliţia Sanitară) la nivel guvernamental, dar ele pot avea o rază mai restrânsă de acţiune, vizând grupuri sau chiar indivizi cu risc de îmbolnăvire.

Se consideră că pediatria preventivă are trei niveluri.

Primul nivel sau ***prevenţia primară*** constă din totalitatea măsurilor care se impun pentru împiedicarea apariţiei îmbolnăvirilor în populaţia comunitară. Exemple tipice de prevenţie primară îl constituie vaccinările, clorinarea şi fluorinarea apei, pasteurizarea laptelui, măsurile administrative care vizează prevenirea accidentelor de circulaţie, măsurile educative care au ca efect prevenirea intoxicaţiilor etc.

Nivelul secundar sau ***prevenţia secundară*** se adresează unor grupe de copii cu risc înalt pentru o anumită boală. Un exemplu tipic îl reprezintă depistarea copiilor din familiile de hipertensivi sau cu leziuni aterosclerotice precoce, pentru scăderea riscului de îmbolnăviri cardiovasculare (boală coronariană ocluzivă sau accidente vasculare cerebrale precoce). Se acceptă că originea bolii coronariene este situată în copilărie, dar pentru apariţia ei intervin o multitudine de factori familiali şi genetici (hiperlipemie), obezitatea, obiceiuri alimentare (aport crescut de sare), fumatul etc.

Un alt exemplu îl constituie riscul de malnutriţie a sugarilor care nu sunt alimentaţi natural, în condiţiile în care nu se poate asigura alimentaţie artificială adecvată calitativ şi cantitativ. Promovarea alimentaţiei naturale repezintă unul dintre programele comunitare pentru care UNICEF a depus eforturi deosebite. Măsurile de *screening* pentru depistarea copiilor infectaţi cu tuberculoză („campaniile de IDR la PPD"), a scoliozei, a copiilor cu deficienţe senzoriale uşoare şi medii, cele de prevenire a puseelor acute de reumatism articular acut la foştii bolnavi constituie numeroase exemple de prevenţie secundară a îmbolnăvirilor.

Prevenţia terţiară este reprezentată de tratamentul şi supravegherea copiilor cu boli cronice potenţial invalidante, cum sunt copiii cu deficienţe motorii, psihice sau senzoriale. Ca exemple citâm supravegherea şi tratarea copiilor cu fibroză chistică, măsurile ortopedice şi fizioterapeutice care se adresează copiilor cu paralizie cerebrală, urmărirea copiilor cu forme severe de astm, hepatită cronică cu AgHBs şi *markeri* de replicare virală etc. În afară de măsurile medicale, aceşti bolnavi şi familiile lor au nevoie de suport psihologic şi financiar. Intervenţia unor echipe multidisciplinare alcătuite din pediatru, ortoped, fizioterapeut, logoped, psiholog, psihiatru reuşeşte să aline suferinţa copilului şi a familiei, urmărind inserţia socială a copilului cu handicap. Raportul cost/eficienţă trebuie evaluat cu luciditate, familia neputând să asigure singură suportul financiar pentru gama de măsuri care se impun.

Diferitele programe comunitare de prevenţie sunt „active" pentru diferite perioade de vârstă. Astfel, pentru perioada 0-5 ani, vaccinările, promovarea alimentaţiei naturale, limitarea expunerii la fumatul pasiv, fluorinarea apei, supravegherea manipulării substanţelor toxice, evitarea maltratării copilului în familie, identificarea familiilor violente sau dezorganizate cu risc de neglijare sau abandonare a sugarului reprezintă o enumerare a unor măsuri utile. Pentru perioada de vârstă 5-10 ani, alături de măsurile educative generale promovate de şcoală, stimularea activităţii fizice şi sportului, care să evite sedentarismul, programele nutriţionale care să prevină obezitatea sau malnutriţia, controalele stomatologice, toate constituie programe preventive cu eficienţă pe termen lung. Pentru copiii cu vârsta mai mare de 12 ani, prevenirea accidentelor de circulaţie, noţiunile de educaţie sexuală şi autoprotecţie împotriva infecţiei HIV trebuie să intre în rândul preocupărilor medicului pediatru. Se impune necesitatea unor mesageri multipli, iar medicul pediatru este doar unul dintre aceştia, având avantajul cunoaşterii necesităţilor comunităţilor de care se îngrijeşte precum şi al prestigiului său profesional. Mass-media audiovizuală sau tipărită constituie, de asemenea, un important mesager al pediatriei preventive.

VACCINĂRILE

Orice copil are dreptul de a fi protejat prin vaccinare împotriva bolilor care pot fi astfel prevenite. Programul de imunizări a dus la scăderea morbidităţii şi mortalităţii, cu toate că recomandările şi strategiile în diferite ţări ale Uniunii Europene şi în ţările extracomunitare sunt relativ diferite, idem legislaţia. În ţara noastră, vaccinările se efectuează de către medicul de familie şi la cerere, în cabinete medicale particulare.

Prima vaccinare din lume a fost aplicată la mijlocul secolului XVIII de către Eduard Jenner. Vaccinarea presupune stimularea producerii de către organism a unor anticorpi protectori împotriva anumitor agenţi patogeni. Până de curând s-au folosit ca sursă de antigene fie germeni omorâţi, fie tulpini de germeni vii, puţini virulenţi (tulpini atenuate). Se are în vedere selectarea unor tulpini înalt antigenice şi nepatogene pentru om. Din această categorie fac parte vaccinarea antituberculoasă cu bacil Calmette-Guerin, vaccinarea antirujeolică, vaccinarea antipoliomielitică.

Prin utilizarea pe scară largă a vaccinărilor s-a realizat o reducere remarcabilă a infecţiilor prevenibile, dar vaccinurile preparate prin metode clasice au şi efecte nedorite, efecte adverse, reacţii anafilactice etc. Acestea apar datorită componentelor toxice, neantigenice, care se păstrează în produsele care nu utilizează antigene purificate. Deşi vaccinurile vii atenuate nu sunt virulente pentru organisme cu imunitate intactă, ele pot genera boala la cele cu imunitate compromisă. În plus, păstrarea şi transportul acestor vaccinuri presupun măsuri suplimentare şi scumpe. Biologia moleculară a permis producerea unor vaccinuri mai sigure, lipsite de derivaţi toxici, care să stimuleze eficient producţia de anticorpi utilizând antigene purificate, necontaminante. S-a reuşit, de asemenea, combinarea mai multor antigene purificate pe un singur vaccin vector, realizându-se „totul dintr-o singură lovitură". Aceste tehnici moderne stau la originea noilor vaccinuri antibacteriene împotriva germenilor *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis* şi *Streptoccocus pneumoniae*. Cel mai modern procedeu de sintetizare a vaccinurilor este cel al tehnicii recombinante prin ingineria genetică. Acest procedeu a fost utilizat pentru obţinerea vaccinului antihepatitic B.

Contraindicaţiile generale ale vaccinărilor

1. Caşexia, agamaglobulinemia, bolile neoplazice, hemopatiile maligne – situaţii în care bolnavul nu produce anticorpi, iar vaccinarea agravează evoluţia bolii;

2. Boli infecţioase acute sau în convalescenţă când, datorită epuizării resurselor de apărare, răspunsul în anticorpi este insuficient;

3. Pacientul a avut boala împotriva căreia protejează vaccinarea respectivă;

4. Tuberculoza evolutivă: vaccinarea poate agrava boala;

5. Nefropatiile cronice cu sediment patologic în urină se pot vaccina antitetanic, antipolio, antiholeric, antivariolic şi BCG;

6. Diabetul zaharat se poate vaccina antidifteric, antitetanic, antipolio;

7. Afecţiuni cardiovasculare decompensate sau tulburări de ritm;

8. Afecţiuni neurologice: se evită vaccinările preparate din bacterii sau virusuri cu neurotropism;

9. Afecţiuni hepatice cronice agresive;

10. Afecţiuni cutanate alergice: eczema constituţională contraindică vaccinarea antivariolică şi BCG;

11. Boli alergice: astmul bronşic sau stările ce denotă o constituţie „alergică" şi care riscă să provoace reacţii locale şi generale severe necesită prudenţă şi testări de toleranţă. Urticaria şi eczema de contact nu constituie contraindicaţii absolute;

12. Sarcina: se interzic vaccinările cu virus viu în primele 3 luni de sarcină, întrucât există risc teratogen. Se poate administra doar anatoxina tetanică şi vaccinare antipolio cu virus omorât;

13. Corticoterapia prelungită poate determina depresia imunologică. Se evită vaccinările cu virusuri vii atenuate;

14. Administrarea anterioară de imunoglobuline specifice necesită temporizarea vaccinării 3-4 săptămâni;

15. Vaccinarea copiilor cu sindroame imunodeficitare este un capitol nou şi larg disputat pentru care nu există consens şi experienţă pe termen lung. Copiii cu sindroame imunodeficitare primitive nu vor fi vaccinaţi cu vaccinuri virale sau bacteriene vii, chiar dacă sunt tulpini cu virulenţă atenuată. S-au descris cazuri de poliomielită, rujeolă sau vaccinări fatale la copiii cu deficit congenital în sinteza de anticorpi. Aceştia beneficiază eficient de protecţie pasivă cu imunoglobuline specifice sau cu vaccinuri inactive.

Copiii splenectomizaţi beneficiază de vaccinare anti-*Haemophilus*, anti-*Neisseria* şi anti-pneumococică. Copiii infectaţi HIV asimptomatici pot beneficia de vaccinări de rutină, în schimb pentru cei cu SIDA vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate (inclusiv vaccinarea BCG).

Reacţii vaccinale

1. Reacţiile locale: fenomene inflamatorii la locul de inoculare (eritem, durere, edem, impotenţă funcţională). Durează 24 de ore şi nu necesită tratament;

2. Reacţii generale: febră, stare generală alterată, greţuri, vărsături, diaree (necesită tratament simptomatic);

3. Şocul vaccinal precoce: este un şoc anafilactic, necesitând tratament de urgenţă pentru combaterea colapsului cardiovascular (este rar întâlnit);

4. Reacţii de organ: sunt rar întâlnite. După vaccinarea antitetanică poate apărea nefropatie, după vaccinările

antipolio şi antirabică apar rareori encefalită, respectiv paralizie de neuron motor periferic;

5. Reacţii focale: într-un număr mic de cazuri se poate constata agravarea unor boli preexistente.

Mecanismul de producere a acestor reacţii constă în eliberarea de substanţe histaminice şi de endotoxine de către vaccin, cu declanşarea de reacţii alergice faţă de proteinele microbiene conţinute în vaccin.

Vaccinările obligatorii din România

În România, vaccinările sunt asigurate din fondurile Ministerului Sănătăţii şi Familiei şi ele sunt administrate gratuit copiilor. Calendarul vaccinărilor din ţara noastră este prezentat în tabelul 4.1. Sunt asigurate astfel 5 vaccinări obligatorii care asigură protecţie împotriva a 7 boli.

Vaccinarea BCG este o vaccinare obligatorie în România, ca şi în Franţa, Marea Britanie, Finlanda, Portugalia şi Irlanda. Ea se efectuează în maternitate, tuturor nou născuţilor cu greutate ce depăşeşte 2500 g, începând din ziua 4-5 şi poate fi efectuată până la vârsta de 60 de zile, fără testare tuberculinică prealabilă.

Vaccinarea BCG conferă protecţie faţă de infecţia tuberculoasă şi se efectuează cu vaccin viu atenuat Calmette Guèrin BCG. Fiola de vaccin conţine 20 doze vaccinale. Se diluează cu 2 ml de diluant. După deschidere se foloseşte în decurs de o oră. Se injectează lent i.d. 0,1 ml vaccin pe faţa postero-externă a braţului stâng, în treimea medie, cu formarea unei papule de 6-8 mm, cu aspect de coajă de portocală. Injectarea mai profundă poate determina apariţia de microabcese.

Evoluţia reacţiei vaccinale: în primele 30 de minute după inoculare papula dispare. După 7-21 zile, la locul inoculării apare un nodul vaccinal de 3-8 mm diametru. În 1-2 săptămâni se acoperă de o scuamă. Alteori se pustulizează, se ulcerează şi apoi se acoperă cu o crustă. Se vindecă spontan în 1-2 (maximum 6) luni. În caz de ulceraţie se aplică pansament steril. După vindecare rămâne o cicatrice, iniţial violacee, apoi sidefie, cu diametrul de 3-6 mm.

Prima revaccinare se face după 3-5 ani.

Intervalul între vaccinarea BCG şi alte vaccinări este de 2 luni. Ea se poate face concomitent cu Engerix B.

Vaccinarea antipoliomielitică în ţara noastră se efectuează cu tulpini de vaccin viu atenuat, administrat pe cale orală (VOP). Vaccinul utilizat este, conform uzanţelor, un vaccin trivalent şi asigură protecţie împotriva infecţiei cu virus tip 1+2+3. Vaccinul induce o reacţie imună mediată celular, care determină blocarea porţii de intrare a virusului poliomielitic, la nivelul tubului digestiv. Primovaccinarea se face cu trei doze orale, primele administrate la interval de o lună iar cea de-a treia administrare are loc după 6 săptămâni. Revaccinarea are loc la 1 an şi la 7 ani. Vaccinul poate fi administrat împreună cu vaccinarea DTP, DT, ADPA.

Doza vaccinală este repezentată de 0,2 ml care se amestecă cu ceai sau apă zaharată. Fiind un vaccin viu atenuat necesită condiţii speciale de conservare (+ 4°C), iar după administrare nu se fac alte vaccinări, tratamente injectabile intramuscular, intervenţii chirurgicale, pentru a se evita apariţia unor cazuri rare de paralizie postvaccinală. După vaccinare, copilul elimină prin scaun virus poliomielitic viu şi poate fi sursa unor cazuri noi de îmbolnăvire a copiilor care nu au fost încă vaccinaţi antipoliomielitic. În condiţiile epidemiologice specifice ţării noastre este preferată vaccinarea antipoliomielitică cu virus viu atenuat (VOPT) deoarece se are în vedere şi scăderea rezervorului de virus poliomielitic sălbatic.

Vaccinarea antidifterică (AD) se realizează cu anatoxina difterică purificată şi adsorbită pe fosfat de aluminiu (ADPA), fiind o toxină difterică detoxifiată sub acţiunea formolului şi căldurii, purificată prin precipitare chimică şi adsorbită pe un suport mineral. Se realizează o imunitate antitoxică, care vizează complicaţiile mortale ale bolii, dar nu şi o imunitate antibacteriană. Vaccinul este disponibil sub formă de anatoxină difterică sau în vaccinuri combinate. Sunt livrate bivaccinul DT (difteric-tetanic, ambele componente fiind antitoxice) sau trivaccinul (diftero-tetano-pertussis) în care componenta DT este antitoxică dar componenta pertussis este celular bacteriană.

Fiola are 0,5 ml şi un conţinut alb-tulbure.

Vaccinarea se face la vârsta de 3-12 luni prin injectarea i.m. pe faţa anterioară a coapsei, la întâlnirea treimii superioare cu treimea medie, la 3 cm în afara liniei mediane. După 30 de zile se injectează în acelaşi mod 0,5 ml, dar în cealaltă coapsă.

În cazul în care primovaccinarea se face cu DTP, se repetă a treia doză după încă 30 de zile. Dacă primovaccinarea s-a făcut cu ADPA sau DT sunt suficiente 2 doze.

Revaccinarea se face astfel:

- prima revaccinare cu 0,5 ml ADPA, DT, DTP (dacă prima vaccinare s-a făcut cu unul din aceste produse) la 6-9 luni de la vaccinare;
- a doua revaccinare cu 0,5 ml ADPA, DT, DTP, la 18-24 luni de la prima revaccinare;
- a treia revaccinare cu 0,5 ml ADPA sau DT la 7 ani. La copilul mare nu se mai vaccinează DTP datorită componentei pertussis din vaccin, care poate induce accidente neurologice.

Reacţiile postvaccinale sunt minore: durere, edem, eritem local şi dispar în 24 de ore.

Intervalul faţă de alte vaccinări este de 30 zile, dacă s-a utilizat vaccin DTP. Nu este absolut necesar să fie respectat un anumit interval dacă s-a vaccinat cu ADPA sau DT.

Vaccinarea antitetanică (AT) se face cu ATPA (anatoxină tetanică purificată şi adsorbită pe fosfat de aluminiu) sau DTP (vaccin combinat diftero-tetanic-pertussis) sau numai DT (diftero-tetanic).

ATPA se livrează în fiole de două doze de 0,5 ml, cu conţinut alb-tulbure. Se administrează i.m. în regiunea deltoidiană la adult şi pe faţa anterioară a coapsei la copil, 0,5 ml ATPA la interval de 30 zile (2 doze).

Revaccinarea se face cu două rapeluri. Rapel I se face la 6-12 luni de la ultima inoculare de ATPA şi constă în administrarea unei doze de 0,5 ml. Rapelul II se face la 6-7 ani de la rapelul I, prin administrarea unei doze de 0,5 ml ATPA.

În caz de plăgi tetanigene, după tratamentul chirurgical al plăgilor se face vaccinare AT în raport cu situaţia vaccinărilor anterioare:

1) Pacient cu schema completă de vaccinare: se administrează 0,5 ml ATPA i.m., în doză unică.

2) Pacient incomplet vaccinat: se administrează 3 doze ATPA la interval de 14 zile.

3) Pacient nevaccinat: se administrează ser antitetanic 3000-20.000 UI în doză unică şi ATPA 3 doze câte 0,5 ml la interval de 14 zile.

Vaccinarea cu ATPA nu necesită intervale libere faţă de alte vaccinări.

Vaccinarea diftero-tetanică (DT) se efectuează cu un bivaccin combinat de tip antitoxic. Se administrează ca şi vaccinarea cu DTP, pe faţa anterioară a coapsei, treimea medie. Reacţiile postvaccinale sunt foarte rare şi, de obicei, neînsemnate. Are indicaţii relativ restrânse, fiind recomandat copiilor cu boli neurologice severe sau celor care au făcut convulsii înainte de vaccinarea cu DTP.

Vaccinarea antipertussis este foarte eficientă şi a scăzut remarcabil morbiditatea prin această boală la vârsta de sugar. Nu există un vaccin monovalent ci se administrează un trivaccin care conţine componente antitoxice pentru protecţie împotriva bacilului difteric şi tetanic, dar şi un al treilea component, pentru vaccinarea antipertussis, care este de origine celulară microbiană (*whole cell vaccine*). Această componentă este acuzată de efecte nedorite, între care episoade de hipotonie/hiporeactivitate, convulsii febrile, encefalopatie acută. De aceea, există tendinţa de a înlocui acest component cu o componentă imunogenă acelulară (DTaP) sau chiar încercări de obţinere a unui vaccin antipertussis prin inginerie genetică.

Vaccinarea contra tusei convulsive trebuie să se facă cât mai devreme la sugar, deoarece, prin complicaţiile grave pe care le dă, tusea convulsivă trebuie evitată în primele luni de viaţă.

Vaccinarea antirujeolică (AR) se efectuează cu un vaccin care conţine un virus rujeolic viu, atenuat, preparat din tulpina Edmonson, pe fibroblaşti de embrion de pui. Se găsesc fiole cu o singură doză (0,5 ml) sau ambalaje multidoză, care conţin diluant necesar pentru 10 doze. Vaccinarea trebuie efectuată imediat după reconstituire, precizare importantă mai ales pentru flacoanele multidoză. Se injectează subcutanat 0,5 ml. Vaccinul antirujeolic se recomandă pentru vaccinarea copiilor, după vârsta de 9 luni, eventual în jurul vârstei de un an. Există trivaccin care, în afară de vaccinarea antirujeolică, asigură şi vaccinarea antirubeolică şi antiparotiditică. Intervalul recomandat a fi respectat între vaccinarea antirujeolică şi următoarele vaccinări este de 30-60 de zile. În afară de contraindicaţiile comune oricăror vaccinări, contraindicaţia majoră este reprezentată de persoanele cu deficit imun, femeile gravide, bolnavii de HIV/SIDA, copiii care primesc medicaţie imunosupresivă. Copiii alergici la componentele vaccinului pot dezvolta reacţii alergice. Se va administra cu prudenţă copiilor care au în antecedente convulsii febrile. Se pot evidenţia unele reacţii locale neînsemnate (roşeaţă, durere la locul inoculării), febră, mai rar cu valori ridicate (dar această eventualitate este posibilă). Accidente majore, cum sunt encefalopatia acută sau encefalita rujeolică au fost semnalate în cazuri extrem de rare (1/1 milion de doze vaccinale). Cu un procent identic s-au semnalat cazuri de panencefalită sclerozantă subacută, ceea ce reprezintă un număr evident mai mic decât rezultă după rujeola naturală.

Vaccinarea antihepatitică B se efectuează în România cu produsul Engerix B, livrat de firma Glaxo-Smith-Kline. Este vaccinul de cea mai modernă concepţie, fiind obţinut prin inginerie genetică. Nici o substanţă de origine umană nu este conţinută în acest vaccin. Particulele de AgHBs, inserate într-o plasmidă, sunt transferate pe *Sacharomyces cerevisiae* şi apoi este replicat un număr de generaţii. Din această cultură, antigenul purificat este extras, prezervat cu thiomersal şi livrat în fiole de o singură doză de 0,5 ml, diferită pentru nou născut, sugar şi copil (10 micrograme de AgHBs) faţă de dozajul pentru adulţi (20 micrograme de AgHBs). Vaccinarea oferă protecţie şi împotriva hepatitei D. Indicaţiile de vaccinare cu Engerix B depind de situaţia epidemiologică a fiecărei ţări. În ţara noastră, unde portajul antigenic este foarte ridicat, vaccinarea cu Engerix se efectuează în maternitate cât mai aproape de momentul naşterii, de regulă în primele 24 de ore. În alte ţări, vaccinarea devine obligatorie numai pentru nou născuţii din sarcini cu risc (mame seropozitive). În afară de vârsta de nou născut şi sugar, când copilul primeşte 3 doze vaccinale până la vârsta de 6 luni, există mai multe categorii de persoane care beneficiază de această vaccinare (contacţii cu purtători de virus hepatitic B, personal medico-sanitar, persoane care lucrează cu sânge şi produse de sânge, adolescenţi care îşi încep viaţa sexuală, utilizatorii de droguri).

Doza vaccinală de 0,5 ml se administrează intramuscular, în treimea antero-laterală sau medie a coapsei, sau în regiunea deltoidiană la adolescenţi şi adulţi. Se acceptă administrare subcutanată doar la pacienţii care au tendinţa la sângerare. Cea mai bună protecţie se realizează după schema recomandată şi în ţara noastră şi constă în 3 doze vaccinale. Nu se recomandă administrarea

în musculatura fesieră şi nici intradermic, deoarece în ambele eventualităţi se poate reduce răspunsul imun. Se poate administra concomitent cu vaccinarea BCG, DTP, DT, antipoliomielitică sau orice altă vaccinare (anti-*Haemophilus* de ex.). Nu se vor injecta în aceeaşi seringă două vaccinuri şi nici nu vor fi administrate în aceleaşi sedii. Pentru nou născuţii din mame purtătoare de AgHBs cea mai prudentă atitudine este aceea de a administra Engerix B şi, concomitent, în alt sediu, imunoglobulină specifică antihepatită B. După această vaccinare se obţine un răspuns anticorpic eficient în 95% dintre cazuri, asigurându-se astfel o protecţie virtuală tuturor persoanelor vaccinate care pot răspunde cu anticorpi la o stimulare antigenică. Titrul de anticorpi care depăşeşte 10 mIU/ml conferă protecţie. Calendarul vaccinărilor din România va fi prezentat în tabelul 4.1.

Noutăţi privind vaccinările

Numărul vaccinărilor disponibile a crescut enorm în ultima vreme. Această ofertă fără precedent vizează o scădere a morbidităţii populaţiei supusă vaccinărilor, dar creşte preţul de cost al acestei protecţii şi posibil numărul reacţiilor adverse. Soldându-se cu un număr crescut de inoculări parenterale, se poate estima scăderea complianţei familiilor. Se acceptă ca fiecare ţară să îşi construiască propriul program de vaccinări obligatorii (minimale), conforme cu situaţia epidemiologică locală şi posibilităţile financiare. Oportunitatea vaccinării generale a populaţiei infantile se soldează cu o importantă influenţare a morbidităţii şi chiar cu dispariţia unor boli. Aşa se explică de ce, ca o consecinţă a vaccinării, variola este eradicată în Europa şi vaccinarea antivariolică a fost scoasă de pe lista vaccinărilor obligatorii. În SUA, Canada şi ţările scandinave de ex., vaccinarea BCG nu este obligatorie. Se estimează că în anul 2005 poliomielita va fi eradicată în lume, drept consecinţă a vaccinării antipoliomielitice. Dintre noutăţile referitoare la vaccinări la acest început de mileniu, vom aborda câteva aspecte şi anume:

- vaccinurile cu virus viu, atenuat;
- vaccinurile combinate;
- vaccinurile conjugate;
- vaccinurile obţinute prin inginerie genetică;
- vaccinuri noi, recomandate populaţiilor cu risc;
- vaccinarea copiilor infectaţi HIV;
- probleme privind complianţa familiilor la vaccinare.

Vaccinuri cu virus viu, atenuat. Dintre vaccinările practicate în România, se efectuează cu virus viu atenuat vaccinarea antipoliomielitică, vaccinarea antirujeolică şi una din fracţiunile trivaccinului DTP (componenta pertussis).

Vaccinul viu atenuat antipoliomielitic conţine 3 antigene, corespunzătoare virusurilor poliomielitice tip 1+2+3. Avantajul acestui tip de vaccin constă în aceea că reduce rezervorul de virus poliomielitic sălbatic, are un preţ de cost mai scăzut şi poate fi administrat doar pe

Tabel 4.1. Calendarul vaccinărilor în România (2002) (PNI*)

Vârsta	Tipul de vaccinare	Comentarii
24 ore	Antihepatită B (AHB)	maternitate
4-5 zile	Antituberculoasă (BCG)	maternitate
2 luni	Antipoliomielitică (VPOT) Diftero-tetanic-pertussis (DTP)	simultan
4 luni	Antipoliomielitică (VPOT) Diftero-tetanic-pertussis (DTP)	simultan
6 luni	Antipoliomielitică (VPOT) Diftero-tetanic-pertussis (DTP) Antihepatită B (AHB)	simultan
9-11 luni	Antirujeolică	
12 luni	Antipoliomielitică (VPOT) Diftero-tetanic-pertussis (DTP)	simultan, rapel I
30-35 luni	Diftero-tetanic-pertussis (DTP)	rapel II
7 ani	Diftero-tetanic-pertussis (DTP) Antirujeolică	rapel III rapel II
9 ani	Antipoliomielitică (VPOT)	rapel II
13 ani	Antituberculoasă (BCG)	după testare la tuberculină
14 ani	Diftero-tetanic-pertussis (DTP)	rapel IV

* PNI – Programul Naţional de Imunizări

cale orală. VPOT (vaccin antipoliomielitic oral trivalent) este acuzat că poate fi urmat de paralizie poliomielitică secundară vaccinării (1 caz la 2,5 milioane de doze vaccinale) şi că poate transmite secundar virusul poliomielitic populaţiei nevaccinate. În mai multe ţări din Europa s-a utilizat de la început sau în scheme combinate vaccinare antipoliomielitică cu *virus inactivat*. IVP (*inactivated poliovirus vaccine*), deşi mai scump, se administrează numai parenteral dar reduce la zero numărul cazurilor secundare şi al paraliziilor postvaccinale. În strategia vaccinărilor din SUA, IVP s-a generalizat începând cu anul 2000. A existat tentativa de a-l administra împreună cu trivaccinul DTP (Tetracoq), într-un produs unic, tetravalent, dar s-a dovedit că thiomersal, utilizat pentru prezervarea DTP şi a altor vaccinuri, scade efectul imunizant al IPV şi s-a renunţat la această combinaţie. VPOT a mai fost acuzat că nu oferă o imunizare omogenă pentru toate cele 3 tipuri de virusuri componente, deoarece tipul 2 se replică mai rapid la nivelul tractului digestiv şi induce producţia locală de interferon, care la rândul lui scade replicarea virusurilor de tip 1 şi 3. Pentru a corecta acest neajuns, cantitatea de virus tip 1 şi 3 este mai mare decât cea de tip 2, în varianta de vaccin pentru administrare orală.

Vaccinul combinat DTP are două componente: una antitoxică (antidifterică şi antitetanică) şi una antipertussis, componente bacteriene care provin din germenii vii, atenuaţi (*whole cell vaccines*) care explică unele efecte nedorite ale acestei vaccinări. În multe ţări, acestea au început să fie considerate inacceptabile şi s-a introdus un nou tip de vaccin, DTaP, în care componenta antipertussis este acelulară. Imunogenitatea acestui produs diferă după metoda de preparare (purificare, inactivare). DTaP nu are contraindicaţii şi este considerat varianta optimă a acestei vaccinări. În sfârşit, există tendinţa de a înlocui acest vaccin acelular cu un vaccin recombinat obţinut prin inginerie genetică (PT), cu mare imunogenicitate, fără efecte adverse, livrat combinat sau ca monocomponent.

Vaccinarea antirujeolică cu virus viu atenuat face parte dintre vaccinările obligatorii în România, unde se administrează ca monocomponent (fiind disponibil în farmacii şi în ţara noastră), dar în alte ţări se găseşte în formă combinată, ex. Trimovax (Pasteur-Mérieux Connaught), adică vaccin combinat antirujeolic, antirubeolic şi antiurlian. Vârsta vaccinării este mai mare decât pentru DTP deoarece se consideră că în primele 8-9 luni copilul este protejat de anticorpii transmişi de la mamă.

Toate vaccinările cu virusuri vii atenuate sunt contraindicate pacienţilor care suferă de imunodeficienţă umorală primitivă (boala Bruton), imunodeficienţe combinate sau SIDA.

Vaccinuri combinate. Numărul mare de antigene cu care poate fi vaccinat un copil, presupunând un număr mare de inoculări parenterale, a impus conceperea unor vaccinuri combinate. Fie că sunt realizate din multiple antigene ale unui singur germene (vaccinul polizaharidic capsular antipneumococic *Pneumo 23* conţine 23 de antigene capsulare şi oferă protecţie împotriva a 85% dintre tipurile de pneumococ), fie că sunt realizate prin combinarea mai multor antigene care provin din germeni diferiţi (vaccinurile trivalente DTP sau VPOT), ele constituie exemple în acest sens. Combinarea antigenelor presupune respectarea unor principii riguroase. Combinarea trebuie făcută în timpul manufacturării şi răspunsul imun care se obţine trebuie să fie optim pentru toate componentele. În plus, aceste vaccinuri asociate trebuie să fie recomandate pentru aceeaşi vârstă şi prin combinarea mai multor antigene să nu crească numărul reacţiilor adverse locale sau generale. Combinarea mai multor vaccinuri ar putea duce la scăderea imunogenicităţii fiecărui component, ca urmare a unor interacţiuni fizice. Cele mai nedorite efecte ar putea apărea datorită interferenţelor imunologice (competiţie de antigen, cu răspunsuri imune diferite – antigenul imunodominant inhibă răspunsul imun al antigenului subdominant). La nivel celular, competiţia are loc în funcţie de felul în care este captat antigenul şi felul în care acesta este preluat de către celulele care prezintă antigenul. Pentru un rezultat bun sunt necesare de obicei trei administrări succesive şi I, II sau chiar III rapeluri (vezi vaccinarea DTP). Pentru a menţine o producţie pe termen mai lung a anticorpilor este necesară stimularea memoriei imunologice. Aceasta presupune intervenţia ambelor componente celulare, limfocitele B şi T. Memoria imunologică nu permite ca reinfecţia cu germenul împotriva căruia copilul este vaccinat să se soldeze cu o infecţie simptomatică. Memoria imunologică după antigene inactivate este mai scurtă, de aceea se recomandă mai multe rapeluri.

Vaccinuri conjugate. Veritabila noutate a acestui început de mileniu în materie de vaccinări o constituie vaccinurile conjugate. În februarie 2000, FDA (*Food and Drug Administration*) a aprobat punerea în circulaţie a vaccinului combinat antipneumococic, care deschide o nouă eră şi elaborează o altă strategie în prevenirea infecţiilor pneumococice la copil. Câteva precizări sunt însă necesare. Polizaharidul capsular pneumococic, principalul factor de virulenţă a acestui germen, este un antigen care acţionează independent de limfocitele T şi, în consecinţă, nu poate stimula un răspuns imun la sugar, care nu dispune de limfocite B mature capabile să realizeze anticorpi via un antigen T-cell independent. De aceea, vaccinurile antipneumococice accesibile până acum nu puteau fi administrate sugarilor, vârstă la care infecţia cu pneumococ şi starea de purtător nazal de pneumococ sunt cele mai frecvente. Conjugarea polizaharidului capsular pneumococic cu o proteină tot de provenienţă bacteriană alterează o parte din proprietăţile acestui antigen complex, făcându-l capabil să inducă un

răspuns anticorpic dependent de limfocitele T şi, în consecinţă, să poată fi administrat la sugar. Acest vaccin conjugat este un amestec de 6 polizaharide capsulare pneumococice purificate şi un oligozaharid capsular, fiecare cuplat cu o variantă netoxică de toxină difterică (CRM 197) sau un complex de membrană externă meningococică (OMPC). Deşi acest vaccin, în actuala formă de prezentare, nu oferă protecţie împotriva tuturor celor 90 de serotipuri cunoscute de pneumococ, cele 7 serotipuri acoperite de protecţia acestui heptavaccin (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) reprezintă serotipurile cele mai virulente, care sunt la originea a 80% dintre infecţiile pneumococice la copil, cele mai agresive, care determină cel mai frecvent otite, starea de purtător nazofaringian de pneumococ şi infecţiile invazive cu germeni rezistenţi. Se recomandă administrarea vaccinului sugarilor în vârstă de 2, 4, 6 şi 15 luni, asociat cu celelalte vaccinuri care se efectuează la aceste vârste. Se speră la o scădere dramatică a infecţiilor pneumococice la sugar deşi, deocamdată, preţul acestui vaccin este foarte ridicat şi nu poate fi administrat în masă tuturor copiilor.

O variantă de vaccin conjugat este şi vaccinul conjugat anti-*Salmonella,* care are un principiu asemănător de producere şi este indicat în ţările în care infecţia salmonelozică este endemică. Se foloseşte polizaharidul capsular Vi *Salmonella typhi* conjugat cu exotoxina A din *Pseudomonas aeruginosa,* produs netoxic, obţinut prin inginerie genetică (recombinant) (Vi-rEPA). Acesta este al 4-lea vaccin obţinut prin conjugare, fiind precedat de deja bine cunoscutul vaccin conjugat anti *Haemophilus influenzae* tip b (Hib-Act-Hcb), iar în prezent se află în cercetare vaccinul combinat antimeningitic (*Neisseria meningitidis*).

Lista vaccinurilor conjugate utilizând ca antigene polizaharidele capsulare este în creştere.

Vaccinuri obţinute prin inginerie genetică. *Engerix B* (GlaxoSmithKline) sau *Recombivax* (Merck) sunt cele mai cunoscute vaccinuri obţinute prin inginerie genetică. Antigenul viral este adsorbit pe aluminiu şi conţine, ca prezervant, thiomersal. Este considerat un vaccin foarte sigur, cu puţine efecte adverse, deşi s-au citat cazuri de intoxicaţie cu mercur, după doze vaccinale multiple, aşa cum se recomandă în transplantul de ficat. Cele câteva cazuri de boală demielinizantă atribuite acestui vaccin (prin asemănarea moleculară între antigenul viral şi antigenul neural), nu au fost confirmate. Seroconversia apare la 100% dintre cazuri la nou născuţi şi la 80% dintre cazuri la adulţi. Vaccinarea nu are contraindicaţii şi se poate administra şi femeilor însărcinate. Din aceeaşi categorie va face parte şi *vaccinul antirabic* care în curând va putea fi obţinut prin inginerie genetică, ca şi *vaccinul antipertussis* (PT), deja pe piaţă în alte ţări. Se preconizează ca vaccinurile obţinute prin inginerie genetică să înlocuiască, în timp, tehnicile clasice de obţinere a vaccinurilor, care aparţin secolului trecut.

Vaccinuri noi recomandate populaţiilor cu risc. Unele vaccinuri, de generaţie mai nouă, au fost concepute special pentru anumite categorii de persoane care se încadrează în categoria populaţiilor cu risc. Aşa sunt copiii splenectomizaţi, care au un risc particular de a dezvolta septicemie pneumococică, cu evoluţie mortală. Pentru aceştia, şi nu numai, a fost conceput vaccinul antipneumococic Pneumo 23, care oferă 23 de antigene din 23 de tipuri de pneumococ, reunite într-un produs unic. Pentru copiii care se află sub tratament cronic cu medicamente imunosupresive (corticoterapie pentru boli de sistem), s-a conceput vaccinul antivaricelos, ştiind că varicela poate produce complicaţii primejdioase la copiii imunosupresaţi.

Vaccinarea copiilor HIV-pozitivi. Copiii cu serologie pozitivă HIV care nu se află în stadiul SIDA pot beneficia de un program de vaccinări asemănător cu cel pentru ceilalţi copii de vârsta lor, cu prudenţă pentru vaccinurile vii atenuate, în speţă pentru vaccinarea BCG, vaccinarea VPOT sau cea antirujeolică. Vor putea fi vaccinaţi cu Engerix B la 0,1 şi 6 luni, cu DTP la 2, 4 şi 6 luni, cu rapel la 15-18 luni şi apoi la 4-6 ani. Pentru componenta pertussis sunt de preferat vaccinurile acelulare, iar vaccinarea antipoliomielitică va fi efectuată cu IVP. Vaccinarea antirujeolică va fi recomandată doar dacă deprimarea imună nu este foarte gravă. În aceste cazuri, se consideră că o variantă acceptabilă este administrarea de gamaglobulină specifică. Se pare că vaccinările au tendinţa să crească tranzitor încărcătura virală HIV.

Complianţa la vaccinare. Creşterea enormă a ofertei de vaccinuri, inclusiv pe piaţa din România, dintre care 80% se recomandă a fi efectuate sub vârsta de 2 ani, face ca un copil de această vârstă să primească 15-18 doze vaccinale (situaţie semnalată în SUA în anul 2000). Multipli factori interferă complianţa părinţilor la vaccinările accesibile, dintre care *factorul parental* este extrem de important, în special în ţările în curs de dezvoltare unde sărăcia, lipsa de cultură şi mai puţin tabu-urile religioase conduc la nerespectarea oricăror recomandări medico-sanitare. S-a constatat că nivelul de educaţie a părinţilor este direct proporţional cu complianţa la programul de vaccinări ale copilului. *Accesul gratuit* la setul de vaccinări hotărâte a fi obligatorii pentru o anumită ţară este esenţial şi în România există un astfel de program de vaccinări gratuite şi obligatorii (tabel 4.1.). Campaniile de vaccinări sunt proprii numai ţărilor în curs de dezvoltare, atunci când se urmăreşte vaccinarea într-un timp scurt a unui număr mare de persoane. Ele se adresează întregii populaţii şi nu numai populaţiilor cu risc. Adolescenţii sunt un subgrup populaţional cu o proastă complianţă la vaccinare.

În mod obişnuit, programul de vaccinări trebuie să facă parte dintr-un program personalizat de urmărire a copilului, de către medicul de familie, copilul fiind vaccinat conform calendarului vârstei. Existenţa unor

cereri crescute pentru un număr mare de vaccinări, chiar dintre cele neobligatorii, face dificilă elaborarea unui calendar acceptabil de vaccinări, care să respecte şi contraindicaţiile temporare (afecţiuni acute), care să respecte distanţa optimă între inoculări şi să se soldeze cu un număr acceptabil de injecţii. Folosirea tot mai frecventă a vaccinurilor combinate constituie o modalitate de scădere a numărului de inoculări.

Alte vaccinuri disponibile în România

În afară de vaccinurile preparate de Institutul de Seruri şi Vaccinuri „Prof. Dr. I. Cantacuzino", în farmaciile din România sunt disponibile vaccinuri fabricate de cunoscute firme, cum sunt Pasteur-Mérieux Connaught şi Glaxo Smith Kline, precum şi alte firme la fel de renumite. Gama de vaccinuri oferite de acestea este extrem de largă. Ne vom limita să le exemplificăm pe cele de interes pediatric, care pot fi folosite ca alternativă la produsele autohtone sau care nu au corespondent în producţia naţională şi ar putea fi procurate contra cost din farmacii. Fiecare firmă de renume oferă o gamă de produse asemănătoare, de foarte bună calitate, dar numai pentru a exemplifica diversitatea ofertei, vom enumera unele dintre produsele firmei Pasteur-Mérrieux Connaught, Franţa. Astfel, pentru vaccinarea cu trivaccin există un produs similar cu cel românesc (DT-Coq) dar şi un produs cu componentă acelulară pentru pertussis, Tripacel. Tripacel este un trivaccin care conţine toxoid antidifteric şi antitetanic, precum şi vaccin acelular anti-*Bordetella pertussis*, din care ni se oferă o fracţiune purificată. Se poate asigura o vaccinare completă alcătuită din 3 doze vaccinale, administrate începând cu vârsta de 2 luni, fiind posibilă administrarea simultană cu vaccinul anti-*Haemophilus* (Act-HIb) şi IPV. Există şi un alt vaccin combinat (diftero-tetanic-pertussis-Hib) denumit Tetract-Hib sau Prohibit-DTP. Asocierea în acelaşi vaccin a IVP a fost abandonată.

Protecţia împotriva infecţiilor cu *Haemophilus influenzae* invaziv, tip B poate fi asigurată prin vaccinarea Act-Hib. Se utilizează polizaharidul B din *Haemophilus influenzae* conjugat cu toxoid tetanic sau cu proteina din membrana externă a *N. meningitidis*. Se injectează 3 doze, lunar, sub vârsta de 6 luni, începând cu vârsta de 2 luni. Dacă vaccinarea a început după vârsta de 6 luni sunt necesare numai 2 doze, pentru ca între 1-5 luni să fie necesară o singură doză. Dacă se face concomitent cu Trimovax, vaccinurile se vor inocula la sedii diferite.

Protecţia împotriva rujeolei se poate face cu un vaccin monocomponent Rouvax sau în diferite combinaţii, dintre care cea mai agreată de către medicii pediatri şi de către familie este Trimovax, trivaccin care vizează concomitent şi vaccinarea antirubeolică şi pe cea antiurliană. Se administrează după vârsta de 9 luni, de obicei în jurul vârstei de 1 an şi se repetă la vârsta de 4 ani.

Vaccinarea antipneumococică, rezervată populaţiei cu risc, poate fi asigurată cu vaccinul Pneumo 23 (vaccin polivalent pneumococic, care conţine polizaharide purificate din 23 de serotipuri de pneumococi). Acest vaccin nu se poate administra sub vârsta de 2 ani, deşi acest segment de populaţie se confruntă cu cele mai invazive infecţii pneumococice, deoarece sub 2 ani nu există un răspuns anticorpic eficient la antigenele capsulare decât dacă acestea ar fi legate de un substrat proteic – vaccin conjugat antipneumococic. Se administrează o singură doză de 0,5 ml, care se poate repeta peste 5 ani.

Vaccinarea antipoliomielitică cu VPOT poate avea ca alternativă, mai ales pentru subiecţii imunosupresaţi sau imunodeficienţi, IVP, care conţine vaccin antipoliomielitic inactivat. Imovax polio oferă protecţie contra virusurilor tip 1+2+3, şi se administrează injectabil, 0,5 ml, de 3 ori succesiv, începând cu vârsta de 2 luni. Primul interval între vaccinări este de 8 săptămâni, al doilea interval este de 6 luni.

Mai sunt disponibile: vaccinarea antivariceloasă, care se face cu un vaccin monocomponent *Mérieux varicelle vaccine*, vaccinarea antigripală (Vaxigrip), vaccinarea antihepatită A (Avaxim), recomandată peste vârsta de 15 ani şi un vaccin împotriva meningitei meningococice, produsă de serotipurile A şi C, recomandabil numai în zonele hiperendemice sau în timpul epidemiilor de meningită meningococică (Imovax meningo A+C). Se recomandă ca adjuvant pentru profilaxia meningitei la contacţii siguri de meningită sau personalului medico-sanitare de îngrijire, ca adjuvant la chimioterapie. În acelaşi scop se mai poate utiliza vaccinul cvadrivalent Menomune A/C/Y/W 35, vaccin conjugat care utilizează o combinaţie a polizaharidelor A, C, Y şi W 35 din meningococi, care induc titruri protectoare înalte.

EXAMENUL CLINIC ÎN PEDIATRIE

ANAMNEZA

Istoric. În majoritatea bolilor pediatrice, istoricul afecţiunii actuale constituie cea mai importantă etapă pentru conturarea diagnosticului. Istoricul se obţine de la mamă sau de la persoana care îngrijeşte copilul; copilul mare poate da el însuşi informaţii despre boala lui. Aparţinătorul „povesteşte" cum s-au desfăşurat „evenimentele", dar adesea formularea aleasă şi accentul pus vizează o latură minoră a problematicii. Medicul trebuie să dirijeze interlocutorul prin întrebări, pentru a contura faptele de interes medical. Întrebările nu trebuie să fi insinuante sau să irite mama şi nu se va insista nepotrivit pe unele aspecte asupra cărora familia vrea să păstreze discreţie. Istoricul bolii trebuie să reprezinte o înregistrare detaliată, clară şi cronologică a momentelor principale. În timpul relatării, medicul sesizează modul în care boala copilului implică familia, care este interpretarea ei de către părinţi şi ce aşteaptă aceştia de la consultaţie.

Încă de la început trebuie să fie cunoscute şi formulate sintetic motivele prezentării la medic, de obicei simptome sau semne. Descrierea debutului tulburărilor are mare importanţă. Elementul timp trebuie bine fixat, trebuie să se afle când şi cum au apărut semnele, care au fost factorii agravanţi sau ameliorant ai simptomelor, dacă micul pacient a mai fost examinat de medic şi dacă da, ce medicaţie a primit. Medicul analizează pe loc, sesizează inadvertenţele şi caută să intuiască (folosind întrebări suplimentare) substratul posibil al disimulării, fără să dea aparţinătorului sau bolnavului impresia că are vreo îndoială. Istoricul bolilor cronice, care uneori au debutat din perioada de sugar, este întretăiat adesea de repetate internări. Copiii cu boli cronice sunt dispensarizaţi în cabinetele de specialitate ale policlinicilor teritoriale sau chiar în centre naţionale. Părinţii posedă carnete de sănătate în care sunt consemnate diferite instantanee din evoluţia bolnavului. Reinternarea unui astfel de bolnav în aceeaşi clinică are avantajul obţinerii informaţiei medicale din vechile foi de observaţie. Biletele de externare din alte spitale constituie o sursă de informaţii importantă pentru alcătuirea unui istoric complet. Se va preciza, la nevoie, legătura cauzală posibilă între administrarea unor alimente sau medicamente şi debutul unor simptome, repetabilitatea aceloraşi simptome în anumite împrejurări (criza de astm), caracterul demonstrativ, „cu public" al unor manifestări pitiatice, declanşarea unor dureri abdominale înainte de ora plecării la şcoală etc. În timp ce colecţionează datele de istoric, medicul se informează şi asupra climatului familial al copilului, relaţiei părinte-copil, elemente care reies chiar din modul în care mama copilului relatează suferinţa acestuia.

Antecedente personale

Antecedentele antenatale sunt cu atât mai semnificative pentru bolnav, cu cât vârsta acestuia este mai mică. Ele devin extrem de valoroase în anamneza nou născutului. Prin întrebări adecvate, se vor identifica factorii de risc antenatal. O altă etapă importantă se referă la anamneza mamei privind antecedentele ei fiziologice şi patologice. Vârsta mamei la naşterea copilului poate avea importanţă. Vârsta optimă de procreere la femei este între 20-30 de ani. Se consideră factor de risc pentru copil vârsta mamei sub 18 sau peste 45 de ani.

Rangul copilului poate avea şi el importanţă. Cel mai mare risc pentru copil este la prima sarcină, cel mai mic la a doua. Primiparele nasc mai frecvent copii prematuri, au prezentaţii pelviene şi sarcina se complică mai des cu toxemie gravidică. Multiparele nasc copii cu greutate mai mare, ceea ce creşte riscul obstetrical. Dintre antecedentele patologice ale mamei în timpul sarcinii citâm toxemia gravidică, diabetul matern, infecţii materne care se pot transmite transplacentar la făt (rubeolă, boala incluziilor citomegalice, toxoplasmoză, listerioză şi lues) şi pot avea implicaţii în patologia nou născutului. *Infecţia intrapartum* cu streptococ, bacil Coli sau enterobacteriacee, favorizată de ruptura prematură de membrane amniotice şi urmată de infecţie ascendentă, explică o parte din patologia infecţioasă a nou născutului. *Agresiunea chimică* asupra produsului de concepţie va fi de asemenea investigată. Vor fi trecute în revistă medicamentele primite de mamă în cursul sarcinii, mai ales cele din categoria citostaticelor, anticonvulsivantelor, sulfamidelor hipoglicemiante, ca şi medicaţia hormonală (progestative); de asemenea, se va consemna mediul toxic sau eventualele noxe de la locul de muncă al mamei. Dintre *bolile de sistem*, lupusul eritematos sistemic, purpura trombocitopenică idiopatică, ca şi miastenia se pot manifesta clinic la nou născut, ca o consecinţă a unor factori transmişi transplacentar (anticorpi). *Izoimunizarea*

Rh la nou născut poate fi prevăzută încă din timpul sarcinii unei femei Rh negative care are un soţ Rh pozitiv şi la care titrul anticorpilor anti-Rh creşte în cursul sarcinii la valori peste 1/64. Există risc pentru nou născut şi legat de *iradierea lui intrauterină.* În perioada embrionară malformaţiile apar în directă legătură cu doza de iradiere. Sensibilitatea produsului de concepţie la acţiunea radiaţiilor scade din prima până în a 6-a lună de sarcină. După această vârstă, nu mai apar malformaţii, dar creşte riscul neoplaziilor postnatale. Unele femei însărcinate au fost investigate pentru diagnosticul prenatal al unor *boli cu transmitere genetică.* Amniocenteza permite cariotipul intrauterin pentru evaluarea antenatală a bolilor cromozomiale, diagnosticul enzimatic al talasemiei, al mucopolizaharidozelor, al fibrozei chistice, al bolii Krabbe. Determinarea α-feto-proteinei în lichidul amniotic permite evaluarea unor posibile malformaţii ale sistemului nervos central (anencefalie, mielomeningocel, teratom sacrococcigian). Ecografia intrauterină poate diagnostica malformaţii fetale cerebrale, cardiace, renale. Polihidramniosul se asociază cu stenoza sau atrezia de esofag sau jejun, anencefalie. Oligohidramniosul se asociază cu agenezie renală, anomalii ale aparatului urinar, hipoplazie pulmonară şi, posibil, pneumotorax la nou născut.

Antecedentele intranatale se referă la modul în care a decurs sarcina, durata ei în săptămâni, felul şi durata travaliului, prezentaţia, greutatea, lungimea şi perimetrele copilului la naştere, eventuale intervenţii obstetricale (aplicare de forceps, secţiune cezariană), anestezice aplicate mamei, starea nou născutului la naştere, prima respiraţie (primul ţipăt), scorul Apgar, reanimarea în sala de naşteri.

Antecedentele neonatale se referă în special la patologia nou născutului în maternitate. Se vor nota: momentul când a fost pus la sân, prima micţiune, momentul eliminării meconiului, scăderea fiziologică în greutate, data apariţiei icterului neonatal, durata şi intensitatea lui, eventuale intervenţii pentru influenţarea lui (expunere la lumina albastră, exsanghinotransfuzie), durata spitalizării, greutatea în ziua externării din maternitate, motivele prelungirii spitalizării. Mama va fi interogată în special asupra convulsiilor şi infecţiilor neonatale, a sindromului de adaptare a nou născutului, dificultăţilor de alimentaţie a acestuia. Majoritatea malformaţiilor congenitale sunt depistate în maternitate şi unele sunt supuse intervenţiei chirugicale chiar în această perioadă. Se semnalează, în perioada de nou născut, patologia legată de actul naşterii (cefalhematom, paralizie de plex brahial).

Creşterea şi dezvoltarea vor fi urmărite printr-un interogatoriu amănunţit asupra evoluţiei curbei ponderale şi a creşterii în lungime; se va semnala momentul de stagnare în greutate sau de oprire a creşterii. Dezvoltarea organelor genitale externe şi apariţia semnelor sexuale secundare va fi consemnată secvenţial, sesizând eventualele rămâneri în urmă; la nevoie, creşterea şi dezvoltarea copilului examinat se vor compara cu cele ale fraţilor sau părinţilor săi.

Dezvoltarea neuropsihică şi comportamentală urmărită secvenţial, începând cu perioada de sugar, va constitui un capitol separat al anamnezei care se referă la antecedentele personale; se vor nota eventuale tulburări de comportament (debutate chiar înaintea vârstei de un an), tulburări ale ritmului somn-veghe, momentul instalării controlului sfincterian, controlul diurn şi nocturn al micţiunilor, primii paşi, primele cuvinte, comportamentul în relaţiile cu copiii de aceeaşi vârstă, şcolarizare, performanţe la învăţătură etc.

Alimentaţia copilului, începând cu perioada de nou născut: alimentaţie exclusiv la sân, aspectul curbei ponderale în această perioadă, momentul introducerii alimentaţiei mixte sau artificiale, preparatul folosit, modul de utilizare (concentraţie, adausuri de ingrediente atunci când sunt necesare), momentul diversificării alimentaţiei, tipul şi ordinea în care au fost introduse noile alimente, cum au fost primite de copil, eventuala apariţie concomitentă de tulburări digestive. Când copilul primeşte alimente de la masa adulţilor, se va specifica ce anume, cantitatea şi orarul meselor, eventuale particularităţi alimentare. Supraalimentarea copilului obez este, de regulă, negată de familie, dar ea trebuie evidenţiată anamnestic. În cazul unor boli cronice care presupun regim alimentar permanent (diabet zaharat, celiachie, insuficienţă renală cronică), se vor pune întrebări privind respectarea lui.

Antecedentele patologice constituie un moment important al anamnezei. Se vor nota eventualele accidente, intoxicaţii, reacţii alergice (posibil la medicamente), convulsii, boli infecţioase etc. Se vor semnala internările sau îmbolnăvirile repetate (episoade de afecţiuni respiratorii sau digestive recurente) survenite la un copil cu curbă ponderală deficitară, răspunsul („rezistenţa") la tratament, eventual decese la sugari din aceeaşi familie, cu afecţiuni incomplet precizate. Acestea trebuie să trezească atenţia medicului, ridicând suspiciunea de fibroză chistică. Infecţiile repetate ale copilului pot avea ca substrat unele malformaţii sau un deficit al apărării imune, de obicei constituţional, bolnavul necesitând investigaţii în această direcţie. Copiii cu diaree recurentă pot fi suspectaţi de intoleranţă la gluten, giardioză. Sugarul inapetent, cu creştere nesatisfăcătoare în greutate, palid, cu episoade diareice repetate, va fi investigat pentru o posibilă infecţie de tract urinar, ştiut fiind faptul că simptomele urinare lipsesc la sugarul de vârstă mică.

Profilaxia rahitismului prin administrarea vitaminei D (preparatul, calea de administrare, ritmul, doza, durata, eventualele reacţii adverse) va completa datele antecedente personale.

Condiţii de viaţă

Condiţiile de igienă la domiciliu, studiile mamei, nivelul de educaţie sanitară, starea psihică a mamei, echilibrul vieţii de familie, existenţa unor situaţii conflictuale în familie sau la şcoală, toate acestea pot explica unele faţete ale manifestărilor patologice prezentate de bolnav. Familiile dezorganizate, divorţul părinţilor, apariţia unor copii din a doua căsătorie sau dintr-o căsătorie anterioară a tatălui sau a mamei, neînţelegeri majore între soţi, delicvenţa aparţinătorilor, boala cronică a unuia dintre părinţi sau existenţa unui frate cu o boală cronică incurabilă sau dependent social, boli psihice în familie, decesul unuia dintre părinţi sau a unui copil din familie, marchează negativ starea psihică a mamei şi se repercută asupra comportamentului copilului (hiperanxios, dependent). Trebuie, de asemenea, sesizat aspectul de copil „hiperprotejat" ca şi cel de copil „neglijat". Mulţi copii frecventează colectivităţi organizate începând din perioada de sugar şi antepreşcolar (creşă), preşcolar (grădiniţă) şi şcoală (eventual cămine, internate). Mama va fi întrebată despre comportamentul copilului în colectivitate, despre gradul lui de adaptabilitate. Este foarte importantă, pentru intuirea profilului psihic al copilului, cunoaşterea relaţiilor cu alţi copii, progresele şcolare, aptitudinile speciale, reacţia la şcolarizare, eventualele tulburări la învăţătură.

Antecedente heredo-colaterale

Istoric familial. Starea sănătăţii mamei înaintea actualei sarcini şi în timpul sarcinii, vârsta mamei la naşterea copilului, boli ale mamei debutate postnatal (tireotoxicoză, diabet, miastenie, colagenoze) trebuie să fie consemnate în anamneză. *Starea sănătăţii tatălui* poate avea legătură cu boala actuală a copilului (de exemplu furunculul/hidrosadenita la tată tratate local şi neizolate pot explica stafilococia pleuro-pulmonară a sugarului mic). Tuberculoza unuia dintre părinţi, mai ales formele active cu bacili prezenţi în spută, este de extrem interes în cazurile cu hiperergie tuberculinică sau complex primar tuberculos la copil. Luesul netratat al mamei explică prematuritatea sau fetopatia la nou născut. Starea de purtător de AgHBs a mamei (eventual dobândită prin contractarea hepatitei acute virale B în ultimul trimestru de sarcină) explică unele manifestări patologice la nou născutul şi sugarul din primul trimestru de viaţă, care a dobândit antigenul prin pasaj transplacentar. Anamneza familială pozitivă pentru unele boli de colagen (lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă juvenilă, alte vasculite imune) sau boli atopice (astm, eczemă), ca şi diabetul sau schizofrenia la rudele apropiate cresc în mod semnificativ riscul de boală al copilului examinat. *Starea sănătăţii fraţilor.* Bolile infecto-contagioase sau parazitare (inclusiv parazitozele digestive) la fraţi explică manifestările asemănătoare la copilul examinat. Manifestări patologice caracteristice bolilor cu transmitere genetică constatate la examenul fizic şi la alţi membri ai fratriei sugerează necesitatea alcătuirii unui arbore genealogic cuprinzând mai multe generaţii.

EXAMENUL FIZIC

Examenul fizic al bolnavului începe cu inspecţia. Medicul trebuie să aprecieze „dintr-o privire" dacă starea generală a copilului este foarte bună, bună, satisfăcătoare, mediocră sau gravă. Uneori, abolirea conştienţei impune evaluarea de urgenţă a funcţiilor vitale (respiraţie şi bătăi cardiace). Cu ocazia inspecţiei, un medic pediatru cu experienţă identifică evantualele deficienţe privind capacitatea de comunicare a bolnavului, retardul mental, faciesul particular sugerând sindroame genetice etc.

În etapa următoare, se obişnuieşte consemnarea unor măsurători: temperatura rectală sau cutanată, greutatea, talia, perimetrele, indicele ponderal şi suprafaţa corporală. Aceste date măsurabile se compară cu valorile medii pentru vârstă raportate la populaţia aceleiaşi zone geografice şi servesc la încadrarea bolnavului în raport cu normalul pentru vârstă. Uneori, este necesară măsurarea separată a diferitelor segmente (membre inferioare, talie şezând, raportul dintre talie şi talie şezând), date utile pentru identificarea unor tipuri de nanism disarmonic. Tot dintre valorile măsurabile, se vor consemna pulsul (alura ventriculară) care poate fi interpretat în funcţie de vârstă şi temperatură, numărul de respiraţii pe minut, valoarea tensiunii arteriale măsurată comparativ la ambele braţe, la membrele superioare şi inferioare, în repaus, în clinostatism şi ortostatism.

Examinarea generală a tegumentelor presupune *dezbrăcarea completă* a copilului, chiar dacă aceasta se va face „pe segmente" pentru şcolar şi adolescent. Vor fi identificate petele acromice sau hiperpigmentare (fig. 5.1.), erupţiile cutanate, leziunile dermatologice (fig. 5.2.), cicatricile recente sau definitive, cu menţionarea sediului lor.

O atenţie particulară va fi acordată examinării sediului de elecţie pentru injecţii, în scopul depistării unor eventuale abcese, zone de fluctuenţă, noduli calcificaţi etc.

Ţesutul celular subcutanat, examinat la nivelul pliului abdominal sau la nivelul braţului, va fi apreciat prin cele trei elemente definitorii: grosime, elasticitate şi turgor.

Examenul fizic sistematic se poate face pe aparate şi sisteme sau pe segmente; vă propunem în continuare această din urmă modalitate.

Faciesul bolnavului, sugestiv pentru boli cu transmitere genetică, va fi comparat cu date cunoscute din experienţa anterioară a medicului, atlase de boli genetice etc. (fig. 5.3., fig. 5.4.).

Nu se va pierde din vedere palparea craniului, a pielii păroase a capului, a muşchilor maseteri, a fontanelelor şi suturilor craniene. Uneori, este utilă auscultarea craniului sugarului (prezenţa unor sufluri craniene).

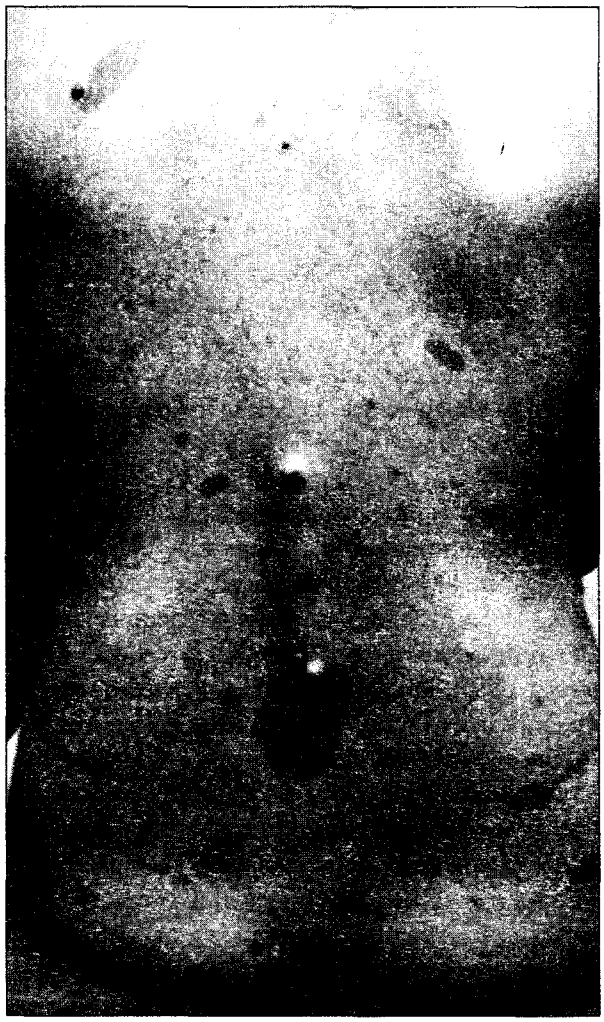


Fig. 5.1. Pete hiperpigmentare cutanate „cafè au lait", multiple tumorete cutanate (neurinoame). Neurofibromatoză Recklinghausen tip I.

Ochii trebuie să constituie obiectul unei atenţii particulare, chiar dacă examinarea nu este făcută de oftalmolog. Inspecţia trece în revistă pleoapele, conjunctiva, irisul şi corneea şi se fac aprecieri asupra acuităţii vizuale (testare la optoscop pentru copilul mare). Se apreciază motilitatea globilor oculari (perechile III, IV, VI ale nervilor cranieni), se examinează convergenţa oculară, dimensiunea comparativă a pupilelor şi modificarea dimensiunilor acestora la sursa de lumină (reflex fotomotor). Se apreciază reacţia directă sau consensuală la lumină şi, eventual, se cercetează reflexul corneean. Poziţia fantelor palpebrale, distanţa interpupilară, intercantală şi interorbitală pot fi de interes în unele cazuri particulare. Nistagmusul la sugar denotă, de obicei, scăderea importantă a acuităţii vizuale şi necesită examen de specialitate.

Examinarea urechilor presupune inspecţia, care consemnează poziţia şi morfologia pavilioanelor auriculare şi a conductului auditiv. În funcţie de vârstă, se poate testa acuitatea auditivă. Uneori, hipoacuzia este dificil de confirmat la sugarul mic şi doar metoda potenţialelor evocate poate realiza o apreciere exactă şi obiectivă a deficienţelor de auz la vârstele mici. Depistarea precoce a hipoacuzicilor este de interes deosebit, de aceea această etapă a examenului clinic nu va fi eludată sau lăsată pe seama familiei.

Nasul se examinează prin inspecţie, dar la copilul mare se adaugă palparea sinusurilor. Se notează epistaxisul, coriza, vocea nazonată.

Examenul gurii presupune inspecţia buzelor, dinţilor, a mucoasei bucale, gingiilor, limbii, palatului, glandelor salivare, eventual a orificiilor acestora. Pentru a le pune în evidenţă pe toate, se utilizează apăsătorul de limbă. În continuare, se consemnează inspecţia fundului de gât (palatul moale, lueta, lojele amigdaliene, peretele posterior al faringelui). Copilului mare i se solicită să pronunţe

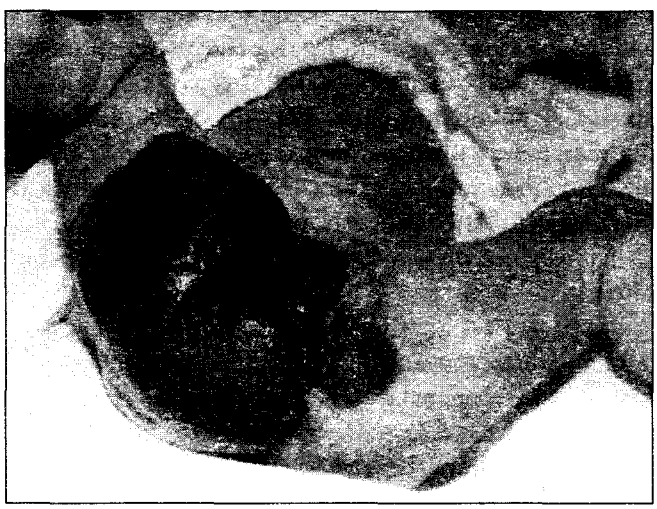


Fig. 5.2. Nev melanocitic gigant

Fig. 5.3. Facies caracteristic în sindromul Down (trisomie 21). Facies aplatizat, fante palpebrale oblice, nasul scurt cu baza lărgită, gât scurt, urechi jos implantate.

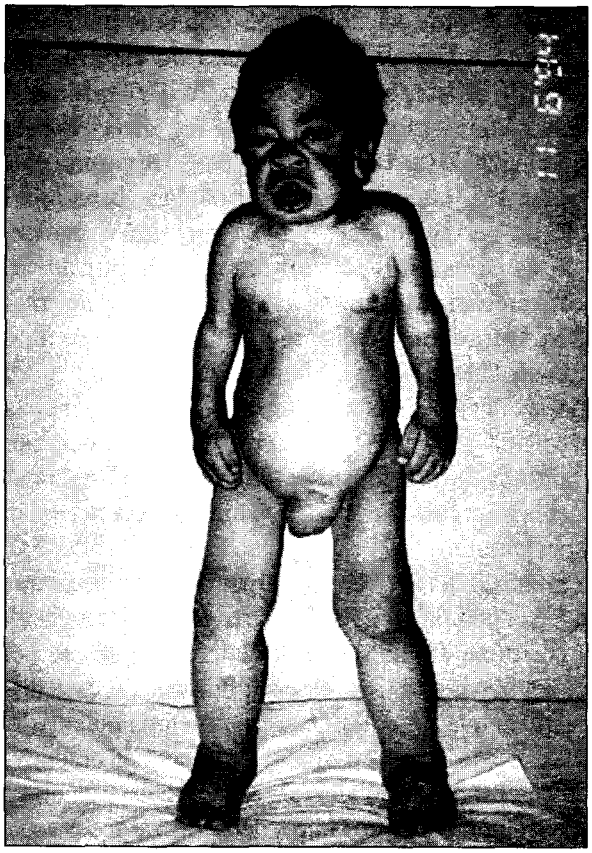


Fig. 5.4. Mucopolizaharidoză I (sindrom Hurler), băiat în vârstă de 16 ani, talie 110 cm, retard mental accentuat. Facies gargoilic, edeme ale membrelor inferioare, hernie ombilicală.

cuvinte (testarea perechilor IX, X ale nervilor cranieni), iar posibilitatea de protruzie a limbii testează funcţional perechea a XII-a a nervilor cranieni. Deglutiţia va fi apreciată nu numai anamnestic, ci observând direct sugarul în timpul alimentării, mai ales dacă se suspectează o lipsă de coordonare motorie, cu repercusiuni asupra deglutiţiei şi risc de aspirare în căile respiratorii.

Gâtul va fi examinat iniţial prin inspecţia regiunii cervicale anterioare, solicitând copilului să facă o serie de mişcări de deglutiţie. Se cercetează motilitatea coloanei vertebrale cervicale (flexie, extensie, flexie laterală, mişcare de rotaţie). Examenul se completează prin palparea ganglionilor limfatici (laterocervicali, retroauriculari, occipitali, submentonieri, submaxilari, supraclaviculari) şi palparea tiroidei (examinatorul este plasat în spatele bolnavului). Uneori, este utilă auscultarea arterelor carotide.

Examenul cutiei toracice precede de obicei examenul aparatului respirator şi constă în inspecţia coloanei vertebrale, asociată eventual cu percuţia apofizelor spinoase, aprecierea motilităţii şi poziţiei coloanei vertebrale. Se consemnează scoliozele, cifozele, lordozele. În condiţii particulare se testează funcţionalitatea perechii a XI-a a nervilor cranieni (ridicarea scapulei). Inspecţia regiunii anterioare a toracelui poate evidenţia torace înfundat, în carenă, „în butoi", asimetrii toracice etc. La adolescente se apreciază dezvoltarea sânilor şi se încadrează în stadiile Tanner (alături de gradul de dezvoltare a pilozităţii pubiene).

Se palpează ganglionii axilari, eventual traiectul nervilor intercostali.

Pentru examenul sistematic al *aparatului respirator,* copilul este aşezat în poziţie şezând, cu excepţia nou născuţilor, sugarilor de vârstă mică sau bolnavilor în stare gravă care nu pot părăsi poziţia de decubit. În acest caz, copilul este întors cu blândeţe în decubit lateral. Inspecţia toracelui evidenţiază eventualele asimetrii şi deformări. Se apreciază amplitudinea şi frecvenţa respiraţiilor, ritmul respirator (regulat, neregulat, periodic etc.), prezenţa tirajului intercostal, subcostal sau suprasternal, a stridorului, a „bătăilor" aripilor nasului. Palparea vibraţiilor toracice, deşi mai rar efectuată, este consemnată în examenul clinic clasic al aparatului respirator. Percuţia nu va omite nici o zonă; executată corect, această manevră poate aduce informaţii importante (matitate, hipersonoritate). Auscultaţia evidenţiază modificări ale murmurului vezicular, raluri. *Wheezing*-ul este zgomotul expirator audibil mai bine cu urechea decât cu stetoscopul şi este un semn esenţial în sindromul bronho-obstructiv. Se vor consemna, de asemenea, tusea şi caracterul ei.

Examenul *aparatului cardiovascular.* Prezenţa cianozei şi a degetelor hipocratice este caracteristică bolilor congenitale de cord cu şunt dreapta-stânga. Modificări (bombări) ale regiunii precordiale sunt determinate de o cardiomegalie importantă. Va fi localizat, prin palpare, şocul apexian şi se va nota prezenţa şi amplitudinea pulsului (inclusiv la arterele femurale). Se va măsura tensiunea arterială. Percuţiei matităţii cardiace i se acordă o valoare limitată, deoarece astăzi orice examinare clinică cardiovasculară este completată de examinarea imagistică, mult mai precisă. Auscultaţia rămâne suverană pentru examenul clinic de rutină, deşi ecocardiografia permite astăzi identificarea anomaliilor fluxurilor sanguine. Rămân clasice suflul „în spiţă de roată" din DSV, suflul „aspru" din stenoza aortică şi pulmonară, „uruitura" diastolică din boala mitrală ş.a. Auscultaţia permite depistarea unor anomalii ale ritmului cardiac, dar nici o aritmie nu va putea fi diagnosticată fără o înregistrare ECG.

Examinarea abdomenului se face în decubit sau/şi în ortostatism.

Inspecţia va aprecia dimensiunile abdomenului (abdomen „de batracian" în ascită, abdomen „în desagă" în sindroamele de malabsorbţie). Se vor nota cicatricile, circulaţia venoasă colaterală, aspectul cicatricii ombilicale şi starea muşchilor pereţilor abdominali (aspect particular în *prune belly syndrome*) (fig. 5.5.).

Palparea abdomenului îşi propune, printre altele, să identifice punctele dureroase abdominale. Se începe cu o palpare superficială care urmăreşte cadrul colic, în sens

Fig. 5.5. *Prune-belly syndrome* (*Eagle-Barret syndrome*). **A.** Nou-născut în vârstă de 7 zile, cu megaureter şi displazie renală. **B.** Lipsa tonusului peretelui abdominal prin agenezia muşchilor abdominali, herniere vizibilă a viscerelor abdominale.

invers acelor de ceasornic; se urmăreşte reacţia copilului, care se poate manifesta prin grimase ale feţei, apărare musculară. Este de notat că examinarea unui abdomen dureros acut la copil poate fi o problemă de mare virtuozitate, copilul fiind adesea extrem de agitat din cauza durerilor, la care se adaugă anxietatea (actul operator iminent de care poate fi informat, separarea temporară de părinţi). Această examinare este şi mai dificilă la sugar, din cauza lipsei totale de colaborare din partea bolnavului. Palparea tumorii de invaginaţie la sugar sau a „olivei pilorice" în stenoza hipertrofică de pilor este esenţială pentru diagnostic, dar presupune o experienţă clinică îndelungată. Prin palpare se identifică dimensiunile ficatului şi ale splinei şi se pot depista alte mase abdominale palpabile, cu aspect tumoral sau pseudotumoral, care după utilizarea mijloacelor imagistice de diagnostic se dovedesc a fi de apartenenţă renală, suprarenală etc. Dacă se constată mase abdominale palpabile, se descriu: localizarea, forma, dimensiunile, consistenţa, natura (pulsatilă, hichidiană), suprafaţa, sensibilitatea, mobilitatea, raportul cu celelalte organe. Ascita se poate identifica la palpare prin semnul „bulgărelui de gheaţă", care este la fel de util astăzi ca şi în pediatria clasică. Percuţia abdomenului depistează matitate deplasabilă (ascită, chiste mari, mobile) sau hipersonoritate (în meteorismul abdominal, pneumoperitoneu).

Auscultaţia abdomenului devine utilă dacă se suspectează o fistulă arteriovenoasă (la nivelul unui hemangiom hepatic, de exemplu) sau dacă trebuie diferenţiat un ileus mecanic (*garguimente* şi zgomote intestinale foarte active prin peristaltică intestinală accentuată, menită să „învingă" obstacolul mecanic) de un ileus dinamic („linişte auscultatorie").

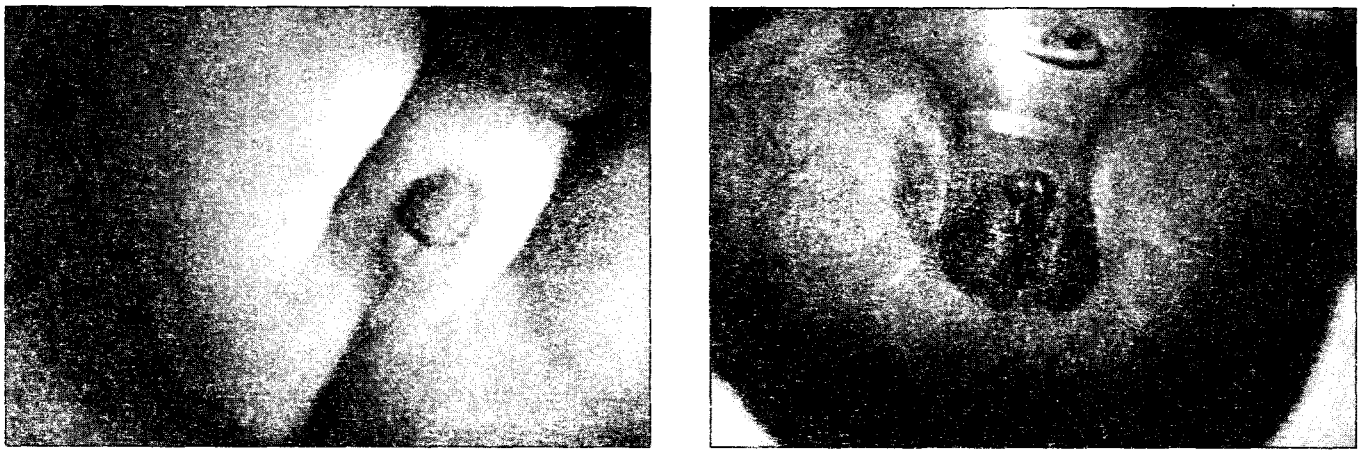
Examinarea ficatului şi splinei presupune percuţie şi palpare, fiind consemnate dimensiunea, consistenţa, suprafaţa, sensibilitatea, eventualele modificări de formă. În examenul clinic al bolnavului cu insuficienţă cardiacă se menţine manevra refluxului hepato-jugular, deşi ea este dureroasă pentru bolnav şi există multe alte criterii de afirmare a insuficienţei cardiace congestive sau hipodiastolice.

Examinarea rinichilor încheie examenul clinic al abdomenului. Palparea profundă a lojelor renale nu identifică în mod curent organul. Existenţa „contactului lombar" probează apartenenţa „renală" a formaţiunii palpabile. Tot prin palpare se apreciază sensibilitatea punctelor ureterale. *Orice masă abdominală palpabilă la sugar şi copilul mic este, cel mai probabil, de origine renală.*

Examenul regiunii perineale este obligatoriu, indiferent de vârsta copilului, dar se va efectua cu respectarea pudorii la adolescenţi. Inspecţia va stabili gradul dezvoltării pilozităţii pubiene şi a organelor genitale externe la băieţi, ceea ce permite încadrarea în stadiile de dezvoltare sexuală Tanner. Orice întârziere în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare (cu excepţia cazurilor „familiale") trebuie identificată şi explorată medical. Inspecţia regiunii vulvare va avea în vedere dimensiunile clitorisului, prezenţa de secreţie vulvară (infecţia concomitentă a mamei şi sugarului cu *Neisseria gonorheae, Tricomonas vaginalis* sau Candida nu este rară).

Pentru nou născut, identificarea sexului poate ridica probleme dificile, în cazul stărilor de intersexualitate (fig. 5.6. – A, B).

Examenul clinic singur nu reuşeşte întotdeauna „rezolvarea dilemei" şi determinarea sexului cromatinian şi a sexului cromozomial devin obligatorii. Stabilirea corectă a sexului se impune din prima lună de viaţă, existând atât importante implicaţii psihologice în familia bolnavului, cât şi consecinţe juridice sau medico-sociale. Existenţa testiculelor atestă sexul masculin, indiferent de ambiguitatea organelor genitale externe. Oricum, trebuie consemnată prezenţa testiculelor în scrot, criptorhidia necesitând, după vârsta de 9 luni, tratament medical sau chirurgical. Se vor depista şi alte malformaţii ale organelor genitale (hipospadias, epispadias, fimoze, stenoze ale meatului urinar, extrofii ale vezicii urinare



A B

Fig. 5.6. Aspect ambiguu al organelor genitale externe. Doi sugari de sex feminin (3 luni şi 2,5 luni) cu pseudohermafroditism şi sindrom de pierdere de sare prin deficit de 21-hidroxilază. **A.** Aspect penian al clitorisului şi pseudoscrotal al labiilor. **B.** Acelaşi aspect, cu deschidere de tip penian a uretrei.

ş.a.), se vor menţiona prezenţa circumciziei, aspectul jetului urinar şi aspectul macroscopic al urinei. La fel de importantă este depistarea semnelor de pubertate precoce (adevărată sau pseudopubertate precoce) care, de cele mai multe ori, sunt manifestări ale unor tumori secretante de suprarenală.

Examinarea membrelor şi articulaţiilor. Inspecţia va nota prezenţa eventualelor malformaţii, aspectul pliurilor palmare sau plantare, dimensiunile maselor musculare (eventuale asimetrii). Vor fi consemnate modificări ale tegumentelor, unghiilor, articulaţiilor (volum, culoare, mobilitate). La nou născut se va observa mobilitatea spontană a membrelor superioare şi inferioare, imobilitatea membrului superior putând fi consecinţa paraliziei obstetricale a plexului brahial sau secundară artritei septice scapulohumerale de aceeaşi parte. Mişcări active semnalate doar la nivelul mâinii, cu imobilitatea membrelor, sunt caracteristice sindromului Werdnig-Hoffman, iar paralizia unilaterală, mai accentuată la membrul inferior, este tipică pentru hemiplegia din paralizia cerebrală. Hemiplegia acută brusc instalată nu este excepţională în pediatrie. Examinarea mersului copilului este obligatorie pentru identificarea claudicaţiilor, anchilozelor, ataxiei, paraplegiilor spastice etc.

La nou născut, manevra Ortolani poate identifica luxaţia congenitală de şold.

Manevra Ortolani se execută la nou născut şi în primele 2 luni de viaţă, pentru a pune în evidenţă tendinţa la luxaţie a capului femural din cavitatea acetabulară, caracteristică displaziei luxante de şold. În perioada de nou născut, şoldul cu displazie nu este propriu-zis luxat, dar este „luxabil" cu această metodă adiţională. Se fixează pelvisul copilului pe un plan dur iar mâna examinatorului cuprinde articulaţia coxofemurală a acestuia, cu policele plasat anterior şi degetele în regiunea sacrată, executând o mişcare pasivă de flexie, rotaţie externă şi abducţie a coapsei copilului. Dacă semnul este pozitiv, examinatorul va „simţi ieşirea capului femural din acetabul" şi revenirea acestuia în articulaţie atunci când coapsa este mobilizată cu o mişcare inversă, spre anterior, rotaţie internă şi aducţie. Această „reducere" a luxaţiei se însoţeşte de o senzaţie „de resort", mai degrabă decât de un clic, aşa cum este descris în unele cărţi clasice. Manevra Ortolani se va cerceta până la vârsta de 2 luni, după care reducerea manuală a luxaţiei nu mai este posibilă, din cauza contracturii ţesuturilor moi. Limitarea abducţiei pasive a coapsei este datorată contracturii ţesuturilor moi şi constituie de asemenea un semn de displazie luxantă de şold, ca şi lungimea inegală a membrelor inferioare sau asimetria cutelor coapsei. În aceste cazuri, este prudent să se efectueze o evaluare ecografică sau/şi radiologică.

Palparea ganglionilor epitrohleeni şi inghinali completează examenul fizic al membrelor.

Examenul neurologic încheie de obicei examenul fizic al bolnavului, dar până în acest moment medicul a identificat deja eventuala afectare a sistemului nervos. Secvenţa examinării diferă mult, în funcţie de vârsta copilului. Examenul neurologic la nou născut (Capitolul 8) are particularităţi faţă de cel al copilului şcolar (la care nu există diferenţe faţă de adult).

Se vor consemna starea de conştienţă a bolnavului, orientarea temporo-spaţială, posibilităţile şi gradul comunicării, iar în cazul comei, gradul de profunzime a acesteia, în funcţie de scala Glasgow. Expresia verbală, comunicabilitatea, semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară, reflexele osteotendinoase, reflexele abdominale, cremasterian, cutanat plantar vor fi consemnate exact, ca şi sensibilitatea dureroasă sau tactilă. Mişcările involuntare, adiadocokinezia, proba Romberg,

toate vor completa examenul bolnavului cu ataxie. Semnele de iritaţie meningeală vor fi căutate sistematic, cu sublinierea că acestea nu sunt decât rareori pozitive la nou născut sau sugarul mic cu meningită.

Medicul pediatru este obligat, la sfârşitul examenului clinic, să emită un diagnostic prezumtiv, pentru a cărui confirmare utilizează de obicei un număr de examene paraclinice. Este necesară alcătuirea unui plan de investigaţii „pe etape", care să servească la confirmarea diagnosticului pozitiv şi să elimine eventualele diagnostice alternative. Toate datele examenului fizic vor fi consemnate în foaia de observaţie a bolnavului, fişa de consultaţie a bolnavului sau/şi în fişierul calculatorului.

ELEMENTE DE GENETICĂ MEDICALĂ

GENERALITĂŢI

Nici cele mai optimiste prevederi nu au putut presupune ritmul extraordinar al dezvoltării geneticii medicale şi îndeplinirea înainte de termen a ambiţiosului proiect ştiinţific Genomul Uman. Implicaţiile geneticii medicale asupra diagnosticului şi tratamentului în pediatrie nu necesită argumente suplimentare iar includerea acestui nou capitol în cea de a doua ediţie a acestui volum pare deplin justificată.

Implicaţiile factorilor genetici asupra dezvoltării şi evoluţiei bolilor comune ca şi diagnosticul clinic în bolile genetice constituie elemente de bază ale medicinei viitorului. Genetica medicală, considerată a studia boli rare şi „curiozităţi" a devenit parte integrantă a oncologiei (riscul individual, tipul de răspuns la terapie etc.).

O parte considerabilă a acestui capitol va fi dedicată bolilor genetice determinate de defectul unei singure gene, care se transmit prin legile stabilite de Mendel încă din sec. XIX şi care sunt cunoscute sub numele de *boli cu transmitere mendeliană*. Dacă la nivel individual aceste boli sunt considerate rare, la nivel social ele pot avea importante consecinţe şi implicaţii psihosociale, familiale, financiare etc.

Structura acidului dezoxiribonucleic (ADN), fie lineară, fie dublu helix, este depozitara tuturor informaţiilor genetice care se pot transmite descendenţilor. *Genele* reprezintă porţiuni din molecula de ADN, de dimensiuni variabile, de la dimensiuni mici până la unele foarte mari, cu multe kilobaze (kb) – 1 kb = 1000 perechi de baze (bp). Segmente distincte, aflate într-o anumită secvenţă, sunt responsabile de informaţii privind structura proteinelor, *exoni*. Porţiunile (zonele) dintre exoni se numesc *introni*. Există aproximativ trei bilioane ($3x10^9$) perechi de baze în ADN-ul uman. Zonele apropiate de pe cromozomi conţin gene cu structură asemănătoare. De exemplu, structura normală a globinei (component al hemoglobinei) constă din 2 lanţuri alfa (ale căror gene sunt situate pe cromozomul 16) şi două lanţuri beta (ale căror gene sunt situate pe cromozomul 11).

Abilitatea geneticii moderne a constat în aceea că a putut identifica, izola şi examina specific regiuni din molecula de ADN, folosind pentru „secţionarea lui" enzime bacteriene, care au rol în restricţia bacteriofagului şi de aceea sunt denumite *enzime de restricţie*. Recunoscând secvenţa specifică bazelor, ele sunt capabile să secţioneze (să taie) molecula de ADN la nivelurile dorite.

Abilitatea de a izola fragmente specifice de ADN utilizând activitatea enzimelor de restricţie a permis manevrarea segmentului obţinut ca vector, pentru a realiza „clone de ADN". Această clonare a unor fragmente specifice de ADN a permis identificarea genelor prin biotehnologie. Azi, zonele de interes din ADN se pot multiplica la infinit şi, de asemenea, se pot obţine noi rapoarte între ele.

Utilizarea *PCR (polymerase chain reaction)* ca metodă de studiu a schimbat fundamental posibilitatea de analiză a genelor.

Principalele modificări ale moleculei de ADN pot apărea în organizarea sau secvenţa exonilor, păstrându-se, în mare, un tipar standard al secvenţelor. Aceste modificări au luat numele de *mutaţii genice. Mutaţia genică* este o modificare a structurii ADN, fie prin substituirea unei baze purinice sau pirimidinice cu o alta (tranziţie), fie prin înlocuirea unei baze purinice cu una pirimidinică (transversie) sau pierderea din secvenţă a uneia sau mai multor baze (deleţie). *Deleţia* poate fi uneori atât de întinsă încât devine evidentă în structura cromozomului (dispariţia unui segment) sau, dacă este mai puţin întinsă, poate fi identificată doar prin studiul secvenţial al ADN. Deleţiile întinse au, în general, efecte biologice serioase. Un proces invers deleţiei este *inserţia*, adausul uneia sau mai multor baze structurii ADN-ului standard. Poziţionarea diferită a unor segmente de ADN se numeşte *transpoziţie* şi aceasta este una din posibilităţile variaţiilor de structură ale ADN. Toate aceste procese constituie sursa mutaţiilor genice la om.

ADN se găseşte exclusiv în celule, având două sedii. Cel mai important compartiment se regăseşte la nivelul nucleului celular şi anume în cromozomi. Relativ recent, a fost identificat şi un al doilea sediu celular al ADN-ului, şi anume la nivel mitocondrial. Anomaliile ADN-ului mitocondrial au fost relativ recent evidenţiate, ele fiind la originea grupului de boli mitocondriale.

ADN nuclear are ca substrat polimerul ADN linear şi se află localizat în nucleu, la nivelul cromozomilor, alături de alte proteine. Lungimea lanţului de ADN nuclear de la nivelul cromozomilor unei singure celule este surprinzător de mare, şi anume de 1,5-2 m! Pentru a „încăpea" în nucleul celular, el se află „compactat" într-o

modalitate particulară („pliat") până ajunge să creioneze, împreună cu alte proteine, structura de bază a cromozomilor. Aceştia sunt depozitarii unui mare număr de gene, situate în proporţii şi secvenţă variabile la nivelul diferitelor segmente („braţe ale cromozomilor"). Poziţia acestor gene a permis alcătuirea unei „hărţi" a genelor, cunoscută sub numele de Genomul Uman.

Proiectul Genomul Uman este considerat cel mai îndrăzneţ proiect din istoria biologiei şi a medicinei. Iniţiat în anul 1988 în S.U.A., proiectul îşi propune să identifice cele 80.000 de gene umane (peste 3 miliarde de perechi de baze) ($3x10^9$).

Numai analizând acest număr se poate anticipa complexitatea problemei. Se propune indentificarea tuturor acestor perechi de baze precum şi secvenţa lor în ADN-ul celular. Termenul de executare a fost fixat iniţial la 15 ani, dar încheierea acestui ambiţios proiect a fost anunţată în anul 2001. S-a alcătuit o adevărată „carte a vieţii", aşa cum au numit-o cei care au lucrat la acest proiect, care este rezultatul unei activităţi multicentrice, un exemplu de colaborare între oamenii de ştiinţă de pe mapamond. Se intenţionează să se dea publicităţii o bază de date GDB (*genome data base*) care să poată fi accesată *on-line*, de către cercetătorii în genetică medicală, cu beneficiu prevăzut pentru individ şi societate. Se speră ca prin aplicarea acestor cunoştinţe să se poată preveni şi trata fenotipul bolilor, atunci când se cunoaşte predispoziţia sau chiar boala genetică. Reducerea riscului de îmbolnăvire presupune detectarea timpurie a predispoziţiei genetice şi schimbarea stilului de viaţă a individului, adaptarea tratamentului pentru fiecare individ (farmacogenetică), prevederea unor reacţii nedorite la medicamente etc. Genomul Uman va avea importante consecinţe etice şi sociale şi ar putea da naştere la *discriminare genetică*, în domeniul asigurărilor de sănătate sau al angajărilor, de aceea trebuie asigurată confidenţialitatea informaţiei.

ADN mitocondrial este o moleculă de ADN cu dublu helix, de lungime relativ mică (16569 bp), ale cărei secvenţe de baze sunt bine cunoscute. Aceste secvenţe sunt unice şi nu se regăsesc în secvenţele de ADN nuclear. Deoarece, în urma fertilizării, oul deţine numai structurile nucleare ale spermatozoidului şi aproape nimic din citoplasma acestuia, citoplasma oului fertilizat va conţine mitocondrii de origine exclusiv maternă, deci eventualele anomalii de structură ale ADN mitocondrial vor coda boli cu un *pattern* particular de transmitere şi anume numai din partea mamei.

Cromozomii conţin material genetic care provine din ambele surse – maternă şi paternă – transmis prin ADN nuclear şi situat pe perechi de gene aflate pe cromozomi corespondenţi. Fiecare pereche de cromozomi are o dublă origine, iar genele sunt situate în situsuri corespondente.

Pattern-ul markerilor cromozomiali se numeşte *haplotip*. Urmărind haplotipul unei serii de descendenţi ai unui cuplu parental cu haplotip cunoscut, se poate stabili ce fragment anune de haplotip parental a fost transmis fiecărui copil.

Pedegree este termenul genetic pentru ceea ce este cunoscut de către laici sub numele de arbore genealogic. În alcătuirea unui pedegree se utilizează diferite simboluri pentru a desena, sub forma unei diagrame, reprezentarea unei familii (bărbaţii în stânga, femeile la dreapta, generaţiile cele mai vechi în partea superioară, ultimele în partea inferioară a schemei).

În figura 6.1. sunt prezentate simbolurile standard pentru alcătuirea unui pedegree. Pacientul de la care s-a pornit evaluarea se numeşte proband şi este specificat

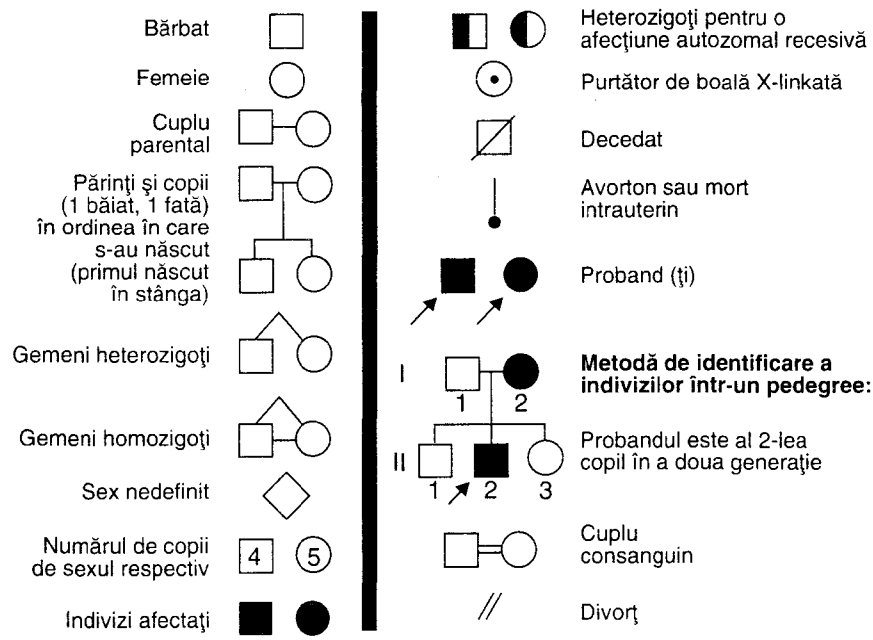


Fig. 6.1. Simboluri standard utilizate pentru alcătuirea unei pedegree.

cu o săgeată. Alcătuirea pedegree-ului este necesară pentru a urmări transmiterea bolilor genetice din generaţie în generaţie, pentru identificarea persoanelor cu risc de a da naştere unor copii bolnavi etc.

BOLI CU TRANSMITERE CROMOZOMIALĂ

Cromozomii alcătuiţi din ADN nuclear compactat sunt responsabilii principali în transmiterea informaţiei ereditare.

Cariotipul uman este alcătuit din 46 de perechi de cromozomi, dintre care 22 de perechi de cromozomi autozomi (câte o „copie" de origine paternă şi una de origine maternă) şi o pereche de cromozomi sexuali, care determină sexul individului şi care, la rândul lor, au tot o origine dublă. Pentru sexul masculin aceştia sunt cromozomii XY iar pentru sexul feminin cromozomii XX. Cariotipul normal al unui individ de sex masculin va fi notat cu 46, XY, iar cariotipul normal al unei persoane de sex feminin va fi 46, XX. Hermafroditismul adevărat este posibil şi atunci cariotipul este un mozaic 46,XX/46,XY. Orice schimbare a acestei relaţii numerice (*aneuploidie*) poate genera boli severe de cauză cromozomială.

Fetuşii cu aneuploidie sunt frecvent avortaţi, astfel încât incidenţa reală a acestor anomalii este cu mult mai mare decât cea raportată la nou născuţi. Se consideră că 15% dintre produşii de concepţie sunt eliminaţi prin avort spontan şi că 5-6% dintre aceştia prezintă anomalii ale complementului cromozomial; de aceea, bolile cu anomalii ale numărului de cromozomi se regăsesc la nou născuţi doar în procent de 0,5-0,6%.

Trisomia 21 (sindromul Down) este cea mai frecventă afecţiune prin număr anormal de cromozomi, prezentând un cromozom suplimentar la perechea 21 a cromozomilor autozomi. Se întâlneşte cu o incidenţă de 1/660 de naşteri. Tabloul clinic al sindromului Down este evident de la naştere; el trebuie recunoscut şi anunţat imediat familiei, datorită consecinţelor medicale, psihologice şi sociale generate de naşterea acestor copii (fig. 6.2. A şi B).

În tabelul 6.1. sunt prezentate principalele trăsături fenotipice ale sindromului Down. Trebuie subliniată asocierea în proporţie de 40% a bolilor cardiace congenitale, de obicei canal atrioventricular, defect septal ventricular sau defect septal atrial. Cea mai severă afectare este retardul mental, variabil ca gravitate, dar prezent în toate cazurile; relativ frecvent se asociază atrezie duodenală, care necesită reparare chirurgicală în perioada de nou născut.

Se mai poate sublinia incidenţa crescută (1%) la downieni a leucemiei acute limfoblastice. Recent, s-a demonstrat că gena patologică responsabilă pentru boala Alzheimer se găseşte tot pe cromozomul 21 şi că aceşti bolnavi cu retard mental de fond (indus chiar de această genă?) dezvoltă în cursul evoluţiei o deteriorare mentală progresivă comparabilă cu ceea ce se petrece în boala Alzheimer la indivizii neafectaţi de trisomie 21.

Cariotipul unui individ cu sindrom Down este notat 47, + 21, XY, respectiv 47, + 21, XX. Plusul de material genetic de la perechea 21 este realizat uneori prin *translocaţie* (un fragment sau un întreg cromozom se uneşte cu un alt cromozom şi la una din perechile 21 rezultă un plus de material genetic). Această situaţie apare

Fig. 6.2. Sindrom Down – fenotip caracteristic. **A.** Faţă. **B.** Profil.

atunci când mama are o translocaţie echilibrată (fără plus de material genetic) care se transmite dezechilibrat la descendent (copilul moşteneşte cromozomul cu plus de material genetic). Cea mai frecventă translocaţie este cea robertsoniană t(14; 21). Se pare că cea mai importantă zonă din cromozomul 21 este situată pe braţul lung al acestuia (21q22), fiind responsabilă de majoritatea modificărilor fenotipice din sindromul Down; în acelaşi timp, asocierea bolii congenitale de cord apare la indivizi care au duplicaţia regiunii distale 21q22. Se estimează că la nivelul cromozomului 21 se află între 1000 şi 2000 de gene, dar contribuţia şi interacţiunea lor în generarea acestui tablou clinic particular rămân a fi precizate. O parte din cariotipurile copiilor care suferă de sindrom Down prezintă *mozaicism cromozomial,* adică dispun de două populaţii celulare, unele cu cariotip normal şi altele trisomice. În funcţie de procentul celulelor afectate se situează şi severitatea modificărilor fenotipice. Dacă există mozaicism gonadal, recurenţa sarcinilor cu sindrom Down este mai probabilă.

Cel mai important factor de risc pentru apariţia sindromului pare a fi vârsta mamei (peste 35 de ani, cu risc maxim după 45 de ani). Diagnosticul prenatal prin cariotip fetal este posibil dar, în mod paradoxal, întreruperea sarcinii acestor femei este greu acceptată de către familie, deoarece frecvenţa sarcinilor este mică la aceste vârste. Recent, a apărut posibilitatea de detectare a sarcinilor cu feţi Down şi prin metode mai puţin agresive, aşa cum este determinarea alfa-fetoproteinei în sângele femeii gravide. MSAFP (*maternal serum alfafetoproteine*) *are valori mai scăzute* în serul gravidelor care poartă un făt cu sindrom Down. Trebuie subliniat că valorile serice ale alfa-fetoproteinei variază la diferite grupe populaţionale, dar în viitor urmărirea acestor valori trebuie să devină o metodă curentă de supraveghere a gravidei.

Cromozomii sexuali. Sexul feminin dispune pentru identificare de doi cromozomi X iar sexul masculin de un cromozom gonozomal X şi unul Y. Cromozomul X are dimensiuni relativ mari (conţine 6% din ADN-ul nuclear) şi, deci, aduce multă informaţie genetică. Există un grup larg de boli transmise prin cromozomul X, cunoscute sub numele de boli X-linkate. Cromozomul Y este de dimensiuni mult mai mici, la nivelul lui fiind identificat un număr incomparabil mai mic de gene. Cromozomii Y sunt întotdeauna de origine paternă deoarece spermatozoizii sunt de două tipuri: unii cu 22 de cromozomi autozomi şi un cromozom X şi alţii cu 22 de cromozomi autozomi şi un cromozom Y.

Celebra ipoteză a lui Mary Lyon susţine că cromozomii X din celulele somatice ale indivizilor de sex feminin sunt de două tipuri. Unii sunt *activi* şi dispun de tot complexul de gene cunoscute a fi situate pe cromozomul X şi alţii sunt *inactivi* şi nu pot servi drept sursă de informaţie genetică. Inactivarea unuia dintre cromozomii X se face randomizat în cursul vieţii fetale. În unele celule somatice ale persoanelor de sex feminin poate fi evidenţiată o zonă care se colorează intens, caracteristic, a cărei prezenţă este tipică pentru cromozomul X inactiv şi care se numeşte *corpuscul Barr.* Celulele similare ale sexului masculin (care dispun de un singur cromozom X, care este „activ"), nu au corpusculi Barr. Cercetarea corpusculilor Barr din

Tabel 6.1. Fenotipul Down (după D.W. Smith)

Semne generale	Hipotonie, cu tendinţa de a ţine gura întredeschisă, protruzia limbii, statură mică, hiperflexibilitatea membrelor.
Sistem nervos central	Retard mental, cu diferite grade de severitate: mediu-sever (100%).
Cranio-facial	Brahicefalie, microcefalie, fante palpebrale oblice (80%), fontanele larg deschise, hipoplazia sinusurilor frontale, nas scurt, baza nasului lărgită, epicantus, facies aplatizat (evident din profil) (90%).
Ochi	Pete Brushfield (zone deschise la culoare, care „stropesc irisul"), tulburări de refracţie, opacităţi cristaliniene (ex. lampă cu fantă).
Urechi	Jos implantate, regiunea superioară a helix-ului angulară, lobi auriculari mici sau absenţi.
Dentiţie	Dinţi mici, hipoplazici.
Mâini	Degete scurte, metacarpiene scurte („mâna pătrată"), clinodactilia degetului V (60%), pliu simian (45%).
Cord	Canal atrioventricular (40%), defect septal ventricular, defect septal atrial, persistenţa canalului arterial.
Tegumente	Cutis marmorata (43%), piele uscată hiperkeratotică (75%).
Genital	Penis mic (hipogenitalism) la băieţi, hipogonadism, scăderea fertilităţii (100%) pentru ambele sexe.

celulele mucoasei bucale este utilizată ca test screening pentru stabilirea sexului, în cazuri în care există dubii. Prezenţa cromatinei Barr indică sexul feminin. Prezenţa unui singur cromozom X (sindromul XO) realizează aparent un fenotip feminin, dar cu numeroase caracteristici patologice, prezentate în tabelul 6.2.

Sindromul Turner sau disgenezia gonadică este datorat unui număr anormal de cromozomi sexuali. Fenotipic aspectul este feminin, cariotipul este 45, XO. Talia mică este o importantă caracteristică a sindromului, care devine evidentă după vârsta de 2 ani. Talia finală se situează în jurul valorii de 145 cm. Absenţa caracterelor sexuale secundare, dacă nu s-a instituit tratamentul de substituţie hormonală, este o altă caracteristică a acestui sindrom. Gâtul palmat (*pterigium coli*) este consecinţa unei întârzieri în involuţia unor structuri limfatice care există în timpul vieţii fetale. Prezenţa edemelor limfatice la un nou născut de sex feminin este patognomonică pentru sindromul Turner. Amenoreea primară este de asemenea un semn patognomonic în cazurile nediagnosticate. Cariotipul poate fi şi mozaic: 45, XO/46, XX (fig. 6.3.–6.8.).

BOLI CU TRANSMITERE AUTOZOMAL DOMINANTĂ

În mod tipic, în acest grup de afecţiuni nu există modificări ale cariotipului, ci este alterată o singură genă, situată doar pe unul din perechea de cromozomi autozomi. Din punct de vedere genetic, aceşti indivizi sunt heterozigoţi, adică au o singură copie aberantă, a unei singure gene. Apar însă modificări fenotipice cu transmiterea bolii din generaţie în generaţie, indiferent de sexul descendenţilor. Riscul de a dobândi cromozomul cu defect este de 50% pentru descendenţi. Există un număr mare de boli în practica clinică care se transmit autozomal dominant (tabel 6.3.). Deoarece boala se transmite în generaţii succesive, se vorbeşte despre o *transmitere verticală*, indiferent de sex, cu expresie clinică variabilă (de gravitate diferită de la individ la individ), cu afectarea mai multor organe şi sisteme (pleiotropie). Există posibilitatea apariţiei unor indivizi *homozigoţi* pentru o boală cu transmitere autozomal dominantă (AD), atunci când ambii părinţi sunt afectaţi (de exemplu, copiii unui cuplu de acondroplazici). De obicei, aceste forme clinice sunt mai severe şi se pot solda cu moartea fătului în uter sau deces precoce.

Pentru exemplificarea acestui mod de transmitere vom prezenta în continuare *scleroza tuberoasă*, inclusă în cadrul sindroamelor neurocutanate, alături de neurofibromatoza de tip I şi II şi sindromul Sturge-Weber. În figura 6.9 se prezintă pedegree-ul unei familii care suferă de o boală cu transmitere autozomal dominantă. Trebuie remarcate transmiterea verticală a genei patologice, afectarea indivizilor indiferent de sex şi riscul de 50% al descendenţilor de a face boala.

Scleroza tuberoasă

Scleroza tuberoasă (ST) este o tulburare de migrare, proliferare şi diferenţiere a celulelor cu originea în creasta neurală, care poate afecta practic orice ţesut sau organ din corpul uman, cu excepţia ţesutului nervos periferic, a muşchiului şi a celor două glande, hipofiza şi epifiza.

Boala se transmite autozomal dominant şi are un înalt grad de penetranţă (100%); se consideră că >50% dintre cazurile diagnosticate sunt mutaţii *de novo*. Unii părinţi, care se consideră neafectaţi, au în realitate semne clinice

Tabelul 6.2. Fenotipul Turner (sindromul XO) (după D.W. Smith).

Creştere	Statură mică la naştere şi ulterior, cu tendinţa la obezitate.
Gonade	Disgenezie ovariană cu hipoplazie până la absenţa celulelor germinale (90%). Absenţa pubertăţii, infertilitate.
Vase limfatice	Limfedem congenital tranzitor în perioada neonatală, situat în special pe faţa dorsală a mâinilor şi picioarelor.
Torace	Larg, „în platoşă", cu mameloane îndepărtate, *pectus excavatum*.
Urechi	Proeminente, eventual anormale (8%).
Facies	Palat înalt, mandibulă mică (70%), epicantus (40%).
Ceafă	Ceafă scurtă, păr jos implantat pe ceafă (80%), pterigium coli (50%).
Extremităţi	Cubitus valgus, degetul şi metacarpianul IV scurte.
Unghii	Hiperconvexe, cu marginile adâncite.
Rinichi	În potcoavă.
Cord	Bicuspidie aortică, coarctaţie de aortă, stenoză aortică valvulară (20%).
Auz	Surditate de percepţie (50%).
Inteligenţă	Normală. Retard mental inconstant.

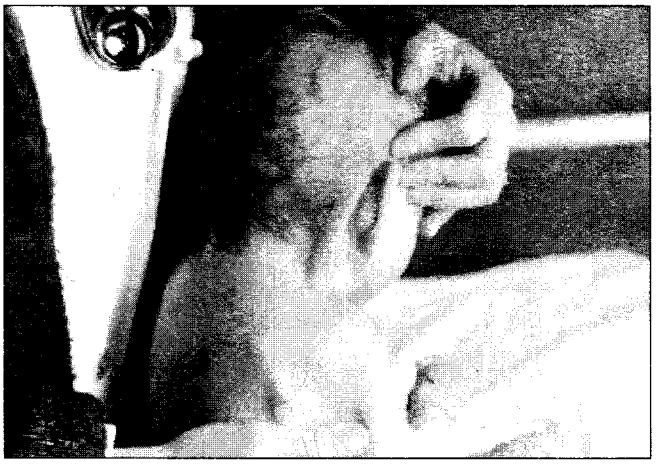


Fig. 6.3. Sindrom Turner la nou născut. Pterigium coli.

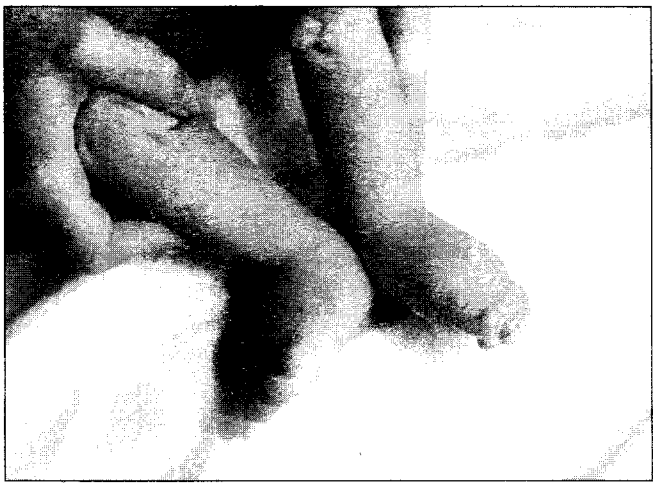


Fig. 6.4. Sindrom Turner la nou născut. Edeme limfatice pe faţa dorsală a picioarelor

Fig. 6.5. Sindrom Turner la o adolescentă. Vârsta 17 ani, talie 143 de cm, facies particular cu fante palpebrale în poziţie „antimongoliană", mandibulă mică, gât scurt şi palmat, torace „în platoşă", mameloane îndepărtate, pectus excavatum, amenoree primară.

Fig. 6.6. Sindrom Turner. Acelaşi caz, detalii.

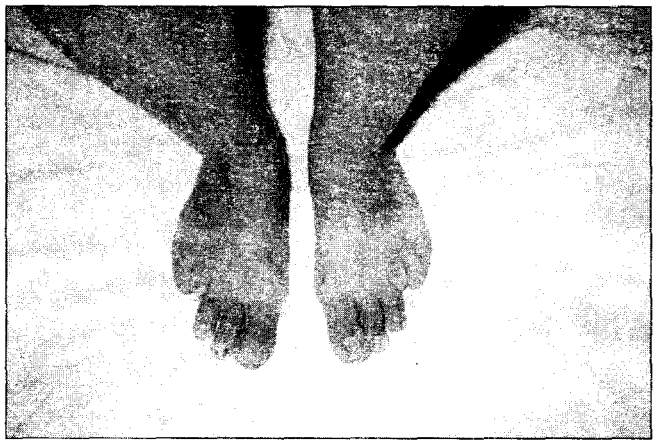


Fig. 6.7. Sindrom Turner. Degetul IV de la picioare şi metatarsianul corespunzător evident mai scurte decât restul degetelor.

Fig. 6.8. Sindrom Turner. Gât scurt cu implantarea joasă a părului pe ceafă.

minore şi forme uşoare de boală, rămase nediagnosticate. Genele sclerozei tuberoase sunt situate pe doi cromozomi: cromozomul 9 (9q) şi 16 (16p). Gena de pe cromozomul 16 a fost identificată, este cunoscută sub numele de TSC2 (*tuberous sclerosis complex 2*) şi este responsabilă de apariţia a 20% dintre cazuri.

Tabel 6.3. Boli cu transmitere autozomal dominantă (citat după M. Georgeăneanu)

Acondroplazia
Acrocefalosindactilia (sindrom Apert)
Ataxiile spinocerebeloase
Boala von Willebrand
Cardiomiopatia hipertrofică
Coreea Huntington
Craniostenozele
Disostoza cranio-facială Crouzon
Disostoza mandibulo-facială (Treacher-Collins)
Disostoza cleido-cranială
Distrofia facio-scapulo-humerală (Landouzy-Dejérine)
Distrofia miotonică (Steinert)
Epidermoliza buloasă (forma dominantă)
Limfedemul ereditar
Methemoglobinemia ereditară (HbM)
Miotonia congenitală (Thomsen)
Nefropatia cu surditate (sindrom Alport)
Neurofibromatoza (boala Recklinghausen)
Polipoza colonului
Polipoza jejunului (sindromul Peutz-Jägers)
Porfiriile
Rinichi polichistic (de tip adult)
Scleroza tuberoasă
Sferocitoza ereditară
Sindromul Ehlers-Danlos
Sindromul Leopard
Sindromul Marfan
Sindromul de Q-T prelungit
Stenoza aortică supravalvulară.

Clinică. Boala este inclusă în cadrul sindroamelor neurocutanate, denumire care subliniază afectarea a cel puţin două organe, sistemul nervos şi pielea.

Afectarea sistemului nervos este cea mai constantă. Convulsiile sunt manifestarea clinică cea mai întâlnită (93%). Pot debuta din perioada de sugar, cu spasme infantile (traseul EEG de hipsaritmie) şi pot evolua ulterior spre epilepsie de tip grand mal, cu manifestări clinice greu de controlat terapeutic. Uneori, convulsiile se asociază cu retard mental, întâlnit la 65% din cazuri. Dintre bolnavii cu retard mental 100% au şi convulsii, iar dintre cei fără retard mental 69% au convulsii. Toate tipurile de convulsii pot fi întâlnite la aceşti bolnavi, cu excepţia petit mal. Retardul mental este mai probabil dacă convulsiile au debutat înaintea vârstei de 5 ani şi au fost frecvente şi necontrolabile. În cursul evoluţiei pot apărea astrocitoame subependimare cu celule gigante, care se dezvoltă din peretele ventriculilor laterali şi care sunt responsabile inclusiv de fenomene de hipertensiune intracraniană, prin tulburările de circulaţie a LCR.

Leziunile cutanate sunt de două tipuri. Unele sunt prezente de la naştere, facilitând diagnosticul precoce, altele apar în timp, în cursul evoluţiei bolii, complicând tabloul clinic. Plăcile fibroase de la nivelul frunţii sunt prezente de la naştere. Petele acromice sunt şi ele prezente de la naştere; sunt cele mai prevalente semne de ST, dar nu sunt patognomonice (fig. 6.10. B). Sunt zone hipomelanice, de formă lenticulară, foarte bine delimitate, situate pe fese, coapse, jumătatea inferioară a trunchiului. Prin frecvenţa cu care sunt întâlnite, ele constituie markeri importanţi pentru diagnosticul bolii.

Dintre leziunile care apar în cursul evoluţiei bolii citäm angiofibroamele faciale (vechea denumire, incorectă de altfel, era cea de adenoame sebacee). Acestea sunt situate pe faţă, la nivelul pometilor, sunt formate din noduli de diferite dimensiuni, a căror culoare variază între roz şi brun, dar apar după vârsta de 5 ani (fig. 6.10. A).

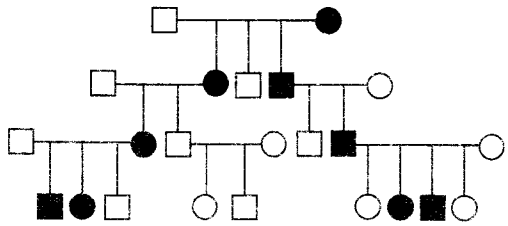


Fig. 6.9. Pedegree-ul unei familii care suferă de o afecţiune cu transmitere autozomal dominantă.

Rinichii sunt al treilea organ care determină morbiditatea prin ST. Hamartoamele renale, cunoscute sub numele de angiomiolipoame, se întâlnesc la 80% dintre pacienţi, deşi sunt tumori asimptomatice. Sunt diagnosticate după cel de-al doilea deceniu de viaţă, descoperite întâmplător sau prin cea mai comună complicaţie, sângerare retroperitoneală prin ruptură de anevrism. Tot între manifestările renale se citează chisturi renale, care pot fi asimptomatice sau uneori au dimensiuni mari şi evoluează spre insuficienţă renală.

Plămânii pot fi sediul unui pneumotorax spontan, chilotorax sau al unei limfangiomiomatoze. Se notează blocarea circulaţiei limfatice pulmonare prin ţesutul conjunctiv interstiţial hiperplastic şi fibrele musculare netede perivasculare.

Cordul este afectat prin prezenţa rabdomioamelor întâlnite la peste 80% dintre copiii cu ST evaluaţi periodic ecocardiografic. Ca şi precedentele hamartoame, pot fi asimptomatice un timp, dar cele intramurale se pot asocia cu tulburări de ritm severe, iar dacă produc obstrucţii ale tractului de ieşire al ventriculului stâng, conduc la apariţia insuficienţei cardiace. Dacă au debutat intrauterin, fătul va avea hidrops fetal neimun.

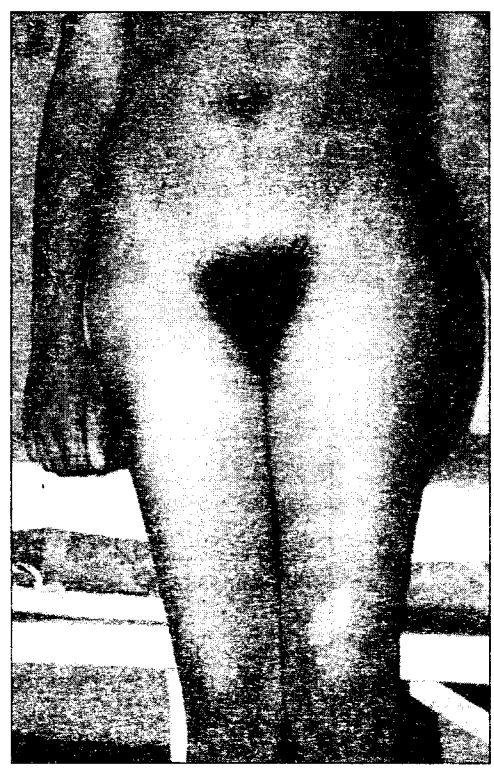
Retina este sediul hamartoamelor retiniene, care se pot exprima clinic precoce prin reflex alb pupilar, microftalmie, dezlipire de retină.

Numărul hamartoamelor creşte cu vârsta, 6% sunt intracerebrale, unele se malignizează.

Diagnostic. Este uşor în formele clinice în care există 1-2 manifestări patognomonice şi poate fi foarte dificil la vârstele mici. Sugarii pot prezenta ca prim semn sugestiv de diagnostic spasme în flexie cu hipsaritmie şi pete acromice. În tabelul 6.4. sunt prezentate semnele clinice patognomonice probabile sau sugestive pentru diagnostic.

Protocolul de investigare şi supraveghere activă a bolnavilor cu ST presupune examen oftalmologic (hamartom de retină), EEG (traseu de tip epileptic), ecocardiografie (rabdomiom cardiac), ecografie abdominală (angiomiolipom), ecografie transfontanelară la sugar (calcifieri intracraniene). Examenul esenţial care permite diagnosticul precoce este CT cerebrală, care evidenţiază tuberculi ependimari calcificaţi, situaţi în peretele ventriculilor şi proeminând în lumenul ventricular, cu aspect patognomonic de „flacără de lumânare" (fig. 6.11). Se mai pot evidenţia prin CT tumori cerebrale (astrocitom) sau hamartoame la nivelul tuturor organelor citate. Supravegherea activă a bolnavilor cu ST impune efectuarea periodică, activă, la intervale de 12 luni a acestui set de investigaţii care permite diagnosticul precoce, în stadiul asimptomatic,

A



B

Fig. 6.10. Scleroză tuberoasă. Leziuni cutanate. **A.** Angiofibroame faciale, plăci fibroase la nivelul feţei şi obrazului drept. **B.** Pete acromice.

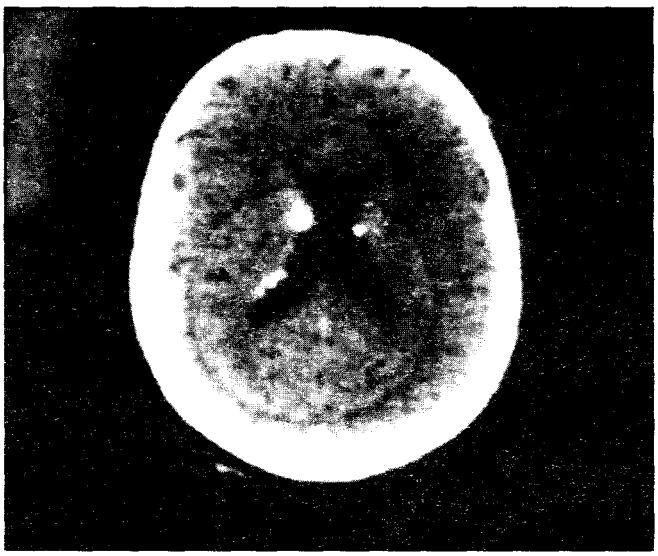


Fig. 6.11. Scleroză tuberoasă. Aspect CT cerebral. Tuberculi ependimari calcificaţi cu aspect tipic, comparat cu „flacăra de la lumânare" (examen efectuat la vârsta de 8 luni).

al hamartoamelor care caracterizează această afecţiune. Prezentăm în continuare o suită de imagini (fig. 6.11., 6.12) aparţinând unui caz de scleroză tuberoasă, diagnosticat la vârsta de 8 luni pentru spasme în flexie cu traseu de tip hipsaritmie, pete acromice, hamartom de retină şi tuberculi ependimari calcificaţi (CT). La vârsta de 5 ani, în cadrul supravegherii active se depistează o tumoră cerebrală asimptomatică care intraoperator se dovedeşte a fi astrocitom.

Toţi sugarii cu epilepsie care asociază pete acromice, chiar în absenţa unei anamneze familiale sugestive trebuie evaluaţi prin CT cerebrală pentru identificarea eventualelor leziuni patognomonice, tuberculi ependimari calcificaţi.

Tratament. Nu există tratament specific în această boală. Convulsiile se tratează ca şi epilepsia, tumorile hamartomatoase se tratează chirurgical.

BOLI CU TRANSMITERE AUTOZOMAL RECESIVĂ

Grup de afecţiuni cu transmitere genetică, în care heterozigoţii (părinţii) sunt clinic asimptomatici iar descendentul afectat are un dublu set de gene anormale, situate pe unul din cromozomii autozomi, dar moştenite de la ambii părinţi. Părinţii sunt purtători ai genei şi heterozigoţi asimptomatici, deoarece boala se exprimă clinic doar la homozigoţi. Riscul unui descendent de a fi afectat este de 25%, indiferent de sex. Caracteristicile bolilor cu acest tip de transmitere sunt următoarele:

– părinţii heterozigoţi pentru boală sunt clinic asimptomatici, în remarcabil contrast cu bolile cu transmitere autozomal dominantă în care toţi indivizii afectaţi sunt heterozigoţi, dar simptomatici;

– orice bolnav este homozigot pentru boală şi are totdeauna genitorii heterozigoţi (în mod obişnuit, necunoscuţi ca purtători de tară până la naşterea probandului);

– se vorbeşte despre *transmiterea orizontală* a afecţiunii, 25% dintre descendenţi putând fi bolnavi şi 50% heterozigoţi asimptomatici;

– apariţia bolnavilor este favorizată de consanguinitatea părinţilor;

– incidenţa heterozigoţilor pentru o anumită boală este foarte variabilă, în funcţie de factori geografici, istorici, migraţie a populaţiei, izolate populaţionale;

– acest mod de transmitere este frecvent în boli înnăscute de metabolism sau în sindroame genetice cu modificări morfologice;

– datorită gravităţii manifestărilor clinice, foarte mulţi homozigoţi decedează în prima copilărie, astfel că ei nu mai dau naştere la descendenţi bolnavi;

– bolile cu transmitere autozomal recesivă (AR) au fost studiate riguros genetic şi metabolic, genele şi enzimele afectate au fost deja identificate şi, în foarte multe cazuri, diagnosticul prenatal sau presimptomatic este posibil;

– cunoaşterea precisă a genelor şi enzimelor afectate a condus la dezvoltarea unei strategii terapeutice, cu

Tabelul 6.4. Criterii de diagnostic pozitiv în scleroza tuberoasă (după Gomez M. R., modificat)

Organ	Patognomonic	Prezumtiv	Suspect
SNC	Tuberculi corticali, noduli subependimari, astrocitom cu celule gigante		Spasme infantile, convulsii generalizate/parţiale
Retină	Hamartom	Hamartom	Depigmentare iris-gene
Piele	Angiofibroame faciale, fibroame ungheale, plăci fibroase pe frunte	Pete albe „tip confete"	Pete acromice (cel mai important semn prezumtiv)
Rinichi (manifestări tardive)	Angiolipoame multiple		Chisturi Rabdomiom
Cord	Rabdomioame multiple		Rabdomiom
Plămân		Limfangiomiomatoză	Pneumotorax spontan, chilotorax, imagini în „fagure de miere"

rezultate remarcabile în unele cazuri (exemplu: regimul dietetic în fenilcetonurie).

Pentru exemplificarea acestui mod de transmisie citãm *fibroza chistică*, care este tratată *in extenso*, inclusiv problemele de genetică, în capitolul 9.

Într-un viitor apropiat, *terapia genică* (înlocuirea unei gene bolnave cu copii normale) pare să fie soluţia terapeutică, deja experimentată în fibroza chistică. Teoria Hardy şi Weinberg permite o estimare cel puţin teoretică a numărului de heterozigoţi pentru o anumită afecţiune, calculat matematic în funcţie de numărul homozigoţilor sigur diagnosticaţi. Astfel de estimări există pentru fiecare boală şi pentru zone geografice distincte. Rezultatele se extrapolează cu dificultate de la o zonă la alta. Astfel, pentru fenilcetonurie, incidenţa bolii este de 1/10.000 iar numărul de heterozigoţi în populaţia generală pare să fie de 2%.

În fig. 6.13. prezentăm pedegree-ul unei familii cu o boală cu transmitere AR.

Se poate accepta că fiecare individ este un potenţial purtător al unui număr de alele patologice. Există astfel un formidabil evantai de posibile variante clinice şi genetice. Este extrem de dificil de a afirma sau exclude starea de heterozigot pentru o anumită afecţiune, în absenţa unor studii extensive de biotehnologie. Naşterea unui copil bolnav reprezintă adesea primul indiciu că părinţii acestuia sunt heterozigoţi. În tabelul 6.5. sunt enumerate o serie de boli cu transmitere AR.

BOLI CU TRANSMITERE X-LINKATĂ

Bolile transmise prin gene situate pe cromozomul sexual X au câteva caracteristici ale modului de transmitere care ţin de biologia acestui cromozom sexual. Ele apar numai la sexul masculin deoarece la sexul feminin, conform ipotezei lui Mary Lyon, unul din cromozomii X se inactivează încă din timpul vieţii fetale. În fig. 6.14. este prezentat pedegree-ul unei familii care suferă de o boală cu transmitere X-linkată. Acest mod de transmitere se numeşte „transmitere în diagonală" şi a mai fost comparat cu mişcările calului pe tabla de şah. Trăsăturile definitorii ale bolilor cu transmitere X-linkată sunt următoarele:

– Sexul feminin, purtătorul genei patologice, nu are manifestări clinice, dar transmite boala („mame transmiţătoare");

– Sexul masculin este singurul afectat. Ei nu transmit boala descendenţilor de sex masculin deoarece aceştia primesc de la tată un singur cromozom sexual, respectiv Y;

– Toate fiicele unui bolnav sunt purtătoare, deoarece ele primesc de la tată un cromozom X, cel cu gena patologică. Prezenţa celuilalt cromozom X, indemn, de origine maternă, face ca boala să nu se manifeste clinic la sexul feminin;

– Femeile transmiţătoare vor avea toate fiicele transmiţătoare, deoarece acestea primesc cromozomul

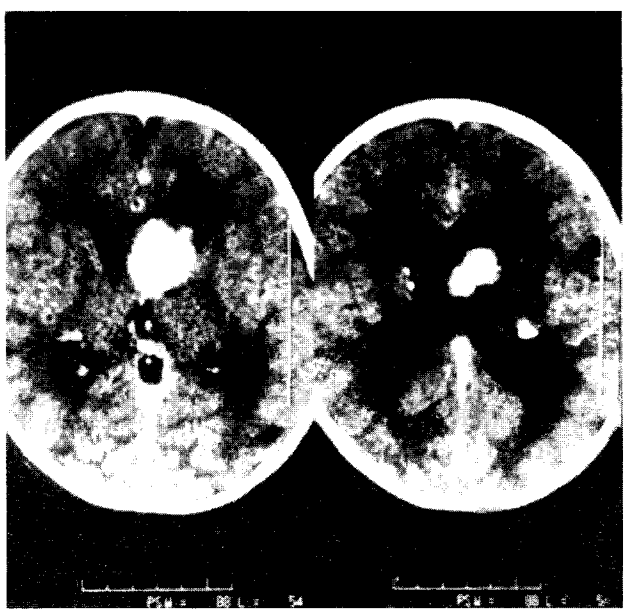


Fig. 6.12. Scleroză tuberoasă. Aspect CT cerebral. Acelaşi caz ca în figura precedentă, la vârsta de 5 ani. Astrocitom asimptomatic clinic, confirmat intraoperator, diagnosticat prin supraveghere medicală activă (CT cerebrală periodică). În imaginea din dreapta este vizibil şi un tubercul ependimar calcificat.

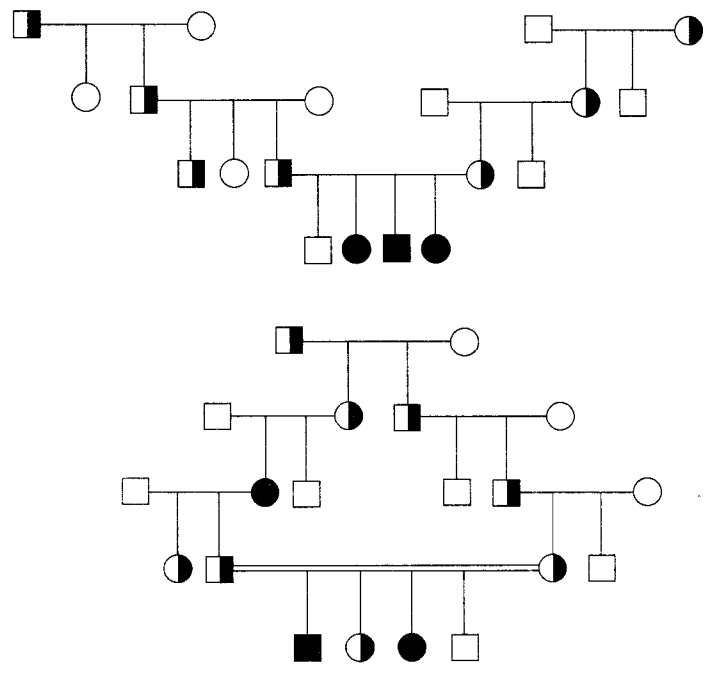


Fig. 6.13. Pedegree-ul unei familii care suferă de o boală cu transmitere autozomal recesivă.

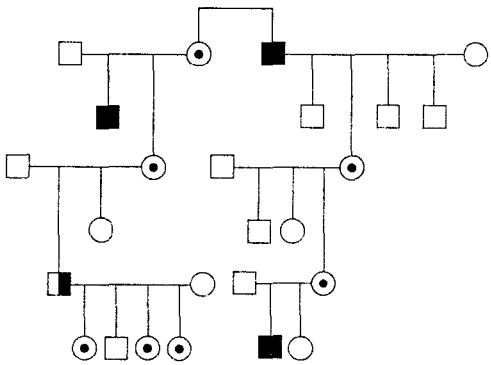


Fig. 6.14. Pedegree-ul unei familii care suferă de o boală cu transmitere X-linkată.

X afectat. Descendenţii de sex masculin vor fi cu toţii bolnavi, deoarece primesc un cromozom X din partea mamei, care este transmiţătoare;

– Boala poate trece neobservată câteva generaţii, dacă s-au născut numai femei transmiţătoare care, la rândul lor, au avut doar fiice;

– Conform legii lui Ohno, genele de pe cromozomul X sunt remarcabil prezervate în cursul evoluţiei.

În fig. 6.15. este prezentat schematic cromozomul X şi bolile X-linkate, cu localizarea la nivelul benzilor.

Bolile transmise pe cromozomul X sunt descrise la capitolele de patologie (*Deficitul de G6PD, Hemofilia A, Hemofilia B*), iar în continuare se va prezenta pe scurt o entitate tipică pentru acest mod de transmitere, distrofia musculară Duchènne.

Tabel 6.5. Boli cu transmitere autozomal recesivă (citat după M. Georgăneanu)

Albinismul
Alcaptonuria
Anemia aplastică Fanconi
Ataxia Fridreich
Ataxia–teleangiectazie
Beta-talasemia homozigotă (anemia Cooley)
Boala polichistică a rinichilor (tipul infantil)
Deficitul de 21-hidroxilază
Deficienţa de alfa 1 antitripsină
Degenerescenţa hepatolenticulară (boala Wilson)
Erori înnăscute ale metabolismului aminoacizilor
Fenilcetonuria
Fibroza chistică
Galactozemia
Hemofilia C
Homocistinuria
Mucolipidoze
Mucopolizaharidoze
Osteopetroza
Retinita pigmentară
Sindromul Crigler-Najjar
Sindromul Ehlers-Danlos
Sindromul Hurler
Sindromul Werdnig-Hoffmann
Surditatea, formele recesive
Trombocitopenie/absenţa radiusului.

Distrofia musculară progresivă (DMP) Duchènne este cea mai frecventă distrofie musculară, cu expresie clinică exclusiv la băieţi. Debutul clinic se situează înaintea vârstei de 6 ani. Primele semne constau în dificultăţi progresive la mers, urcatul scărilor, mers „legănat", „de raţă", slăbiciune musculară care debutează iniţial la nivelul centurilor, dificultăţi la ridicarea din poziţie orizontală (semnul Gowers pozitiv) (fig. 6.16 – A, B, C), pseudohipertrofii musculare prin înlocuirea masei musculare care se atrofiază printr-un proces inexorabil, ireversibil şi progresiv. Se instalează lordoză, cifoscolioză prin interesarea muşchilor şanţurilor intervertebrale (fig. 6.17, 6.18), care conduc în final la handicap motor sever, cu imposibilitatea mersului şi la boli respiratorii generate de tulburările de ventilaţie. Moartea survine de obicei în decada a 2-a de viaţă, prin asocierea unei cardiomiopatii dilatative. Prevalenţa acestei afecţiuni este cifrată la 1/3000-1/4000 de nou născuţi. Gena este localizată pe braţul scurt al cromozomului X (Xp21) şi controlează sinteza distrofinei, moleculă componentă a musculaturii secheletului şi miocardului. Cantitatea de distrofină se poate măsura prin biopsie din muşchiul afectat. Există şi o formă clinică mai blândă, DM Becker, care cunoaşte acelaşi defect al distrofinei, dar se manifestă clinic mai atenuat. Boala nu este transmisă de indivizi bolnavi pentru că aceştia nu ajung la vârsta reproducerii şi 1/3 dintre mutaţii sunt *de novo.*

În tabelul 6.6. sunt enumerate boli cu transmitere X-linkată.

BOLI CU TRANSMITERE MITOCONDRIALĂ

ADN-ul mitocondrial a fost denumit de unii cercetători „al 25-lea cromozom". ADN mitocondrial este o moleculă cu dublă spirală care conţine 16569 de nucleotide. Structura genelor sale este deplin cunoscută (fig. 6.19). Sunt 22 de gene de transfer pentru ARNs necesar sintezei proteinelor mitocondriale, 2 gene de transfer pentru ARNs ribozomal şi 13 proteine esenţiale pentru fosforilarea oxidativă. Bolile mitocondriale afectează organe cu metabolism oxidativ înalt energetic, cum sunt sistemul nervos şi muşchii.

Porţiunea din spermatozoid care pătrunde în ovul nu conţine mitocondrii, de aceea originea ADN-ului mitocondrial este întotdeauna maternă. Bolile pot fi transmise numai de la mamă, iar modalitatea de transmitere realizează un pedegree caracteristic (fig. 6.20).

Ambele sexe pot dobândi boala, însă doar mamele o transmit descendenţilor. Acest tip de transmitere „citoplasmatică" nu urmează legile lui Mendel şi nici legile distribuţiei cromozomilor în nucleii celulelor.

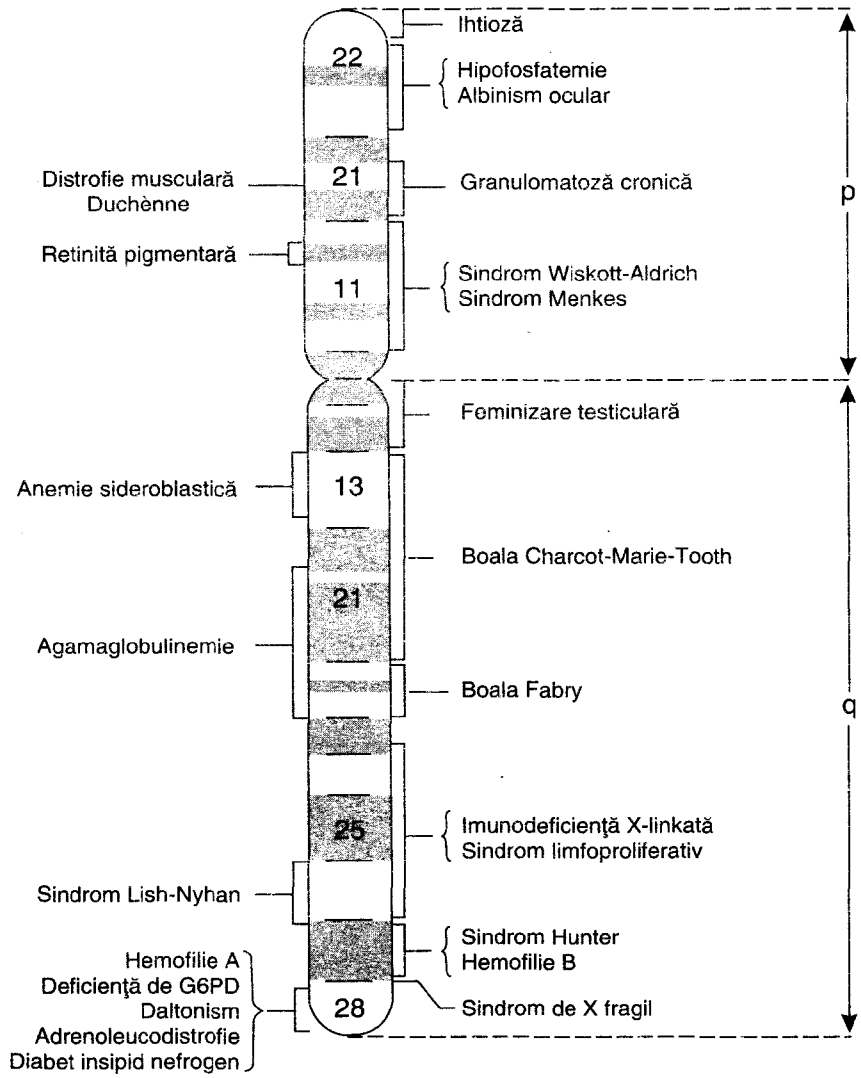


Fig. 6.15. Boli ereditare cu transmitere X-linkată. Localizarea celor mai importante entităţi clinice cu acest mod de transmitere pe benzile cromozomului X.

Tabel 6.6. Boli cu transmitere X-linkată (citate după M. Georgmăneanu)

Agamaglobulinemia X-linkată (boala Bruton)
Anemia sideroblastică
Adrenoleucodistrofia
Boala Charcot-Marie (distrofia musculo-peronieră)
Diabetul insipid nefrogen
Distrofia musculară Becker
Distrofia musculară Duchènne
Deficienţa de G6PD
Granulomatoza cronică
Hemofilia A
Hemofilia B
Hidrocefalia X-linkată
Incontinentia pigmenti
Rahitismul hipofosfatemic familial
Retinita pigmentară
Retardul mental X-linkat
Sindromul de feminizare testiculară
Sindromul Lish-Nyhan
Sindromul cromozomului X fragil
Sindromul Wiskott-Aldrich
Sindromul oculo-cerebro-renal (Löwe)

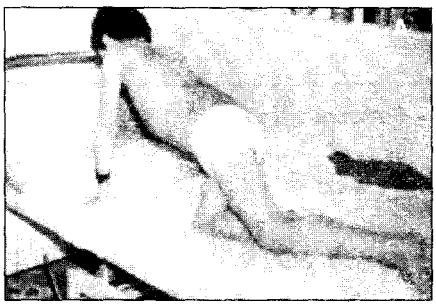
Fenomenul de *heteroplastie* este descris în cazul în care se constată mai mult decât o „populaţie" de ADN mitocondrial într-o celulă (dacă ADN are o singură sursă, se vorbeşte despre *homoplastie*). Această heteroplastie complică înţelegerea fenomenelor, deoarece permite proporţii diferite de ADN normal şi anormal, care diferă de la o celulă la alta şi de la un ţesut la altul.

Sinteza proteinelor din genomul mitocondrial este corelată cu sinteza proteinelor codate în nucleul celulei. Deoarece unele gene din nucleu, situate pe cromozomi, sunt responsabile şi de sinteza unor proteine mitocondriale, unele mutaţii cu *pattern* de transmitere mendelian se pot manifesta ca disfuncţii mitocondriale. În schimb, bolile datorate mutaţiilor ADN mitocondrial sunt absolut distincte, datorită particularităţilor de transmitere.

Înaintarea în vârstă conduce la modificări ale mitocondriilor celulelor somatice, modificări ce nu mai sunt transmisibile (din cauza vârstei), dar au importante manifestări clinice.

Boala Leigh este o boală cu transmitere mitocondrială, care este letală din copilărie şi se datoreşte degenerescenţei ganglionilor bazali. Se caracterizează prin slăbiciune

Fig. 6.16. A, B, C Semnul Gowers. Distrofie musculară progresivă Duchènne. Dificultăţi de ridicare în poziţie verticală, la debutul simptomatologiei clinice.



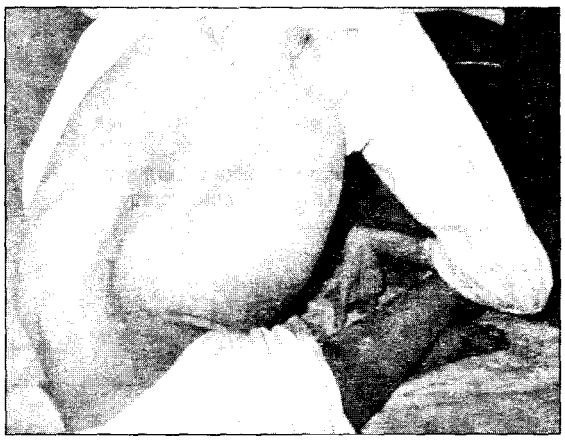


Fig. 6.17. Distrofie musculară progresivă Duchènne, stadiul final. Adolescent în vârstă de 16 ani, cu deformare toracică severă, cifoscolioză, „talie de viespe", insuficienţă respiratorie severă, cardiomiopatie dilatativă.

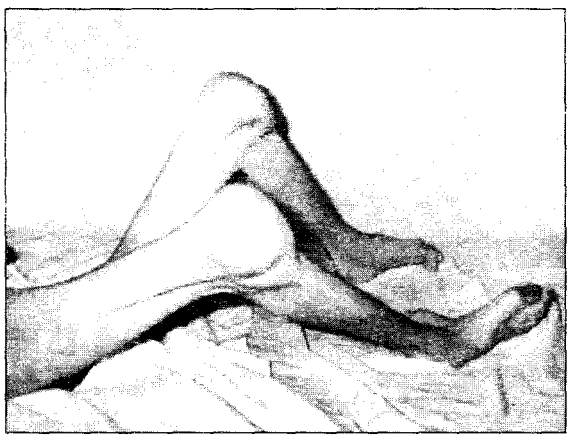


Fig. 6.18. Distrofie musculară progresivă Duchènne, stadiu terminal. Atrofii musculare extreme, poziţie vicioasă a membrelor; din cauza atrofiilor musculare, articulaţiile par mărite de volum.

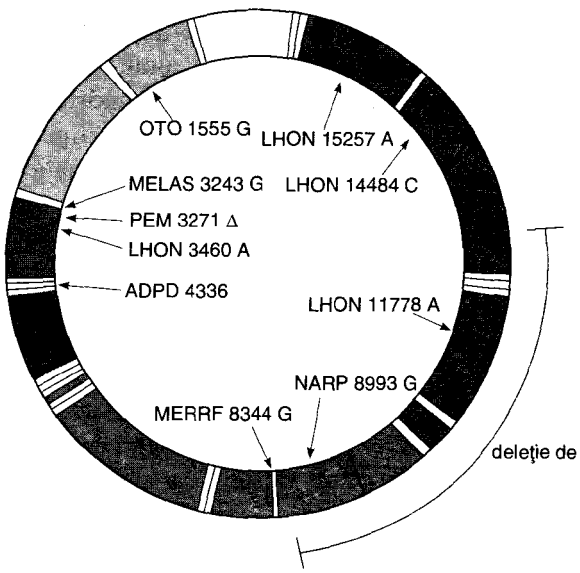


Fig. 6.19. Structura genică a ADN-ului mitocondrial (reproducere după G.H. Sack, jr.)

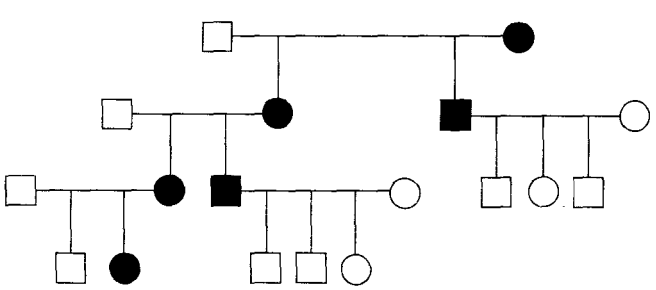


Fig. 6.20. Modalitate de transmitere în bolile mitocondriale (pedegree)

musculară neurogenă, ataxie şi retinită pigmentară, degenerescenţă maculară, atrofie olivo-ponto-cerebeloasă şi retard mental. În fig. 6.21. se prezintă aspectul CT cerebral al unui sugar cu boală Leigh, care a decedat înainte de a împlini vârsta de 6 luni.

În tabelul 6.7. sunt prezentate bolile cu transmitere mitocondrială.

BOLI CU TRANSMITERE MULTIFACTORIALĂ

Sunt un grup larg de afecţiuni ale căror modificări fenotipice sunt rezultatul interacţiunii unor factori individuali (reprezentaţi de un complex de gene) cu unii factori de mediu. În funcţie de sediul unde este localizată gena rezultă o malformaţie, care afectează de obicei un singur organ sau sistem şi care are severitate variabilă, de la forme letale, la forme clinice mai blânde, corectabile chirurgical, care permit subiectului o supravieţuire aproape normală. Ereditatea multifactorială este baza transmiterii genetice a unui singur defect, cum ar fi majoritatea bolilor congenitale de cord. Consanguinitatea părinţilor creşte riscul apariţiei bolilor cu ereditate poligenică, chiar dacă acestea nu se supun legilor lui Mendel. Agregarea familială a cazurilor probează componenta genetică a acestor malformaţii.

Ereditatea multifactorială a unei malformaţii este greu de demonstrat şi reprezintă modalitatea majoră de producere a defectelor de morfogeneză, cauză a 47% dintre malformaţiile diagnosticate la copil în primul an de viaţă. Ereditatea multifactorială este condiţionată de mai multe gene, fiecare în parte având o influenţă mică; afectarea concomitentă a mai multor gene are însă efect aditiv. Cu cât numărul genelor implicate în determinarea unor trăsături este mai mare; cu atât urmărirea modului de transmitere este mai complicată. Un grup de astfel de gene transmite numai *predispoziţia*, care poate sau nu să inducă boala, deoarece se adaugă noţiunea de *prag*. Numai indivizii care realizează o anumită combinaţie nefavorabilă de gene reuşesc să depăşească acest prag, şi pot manifesta malformaţia. Într-o măsură apreciabilă intervine şi efectul factorilor de mediu. În tabelul 6.8. sunt prezentate principalele afecţiuni care se transmit multifactorial.

Riscul – calculat empiric – de recurenţă a malformaţiilor este de 2-5%, deci de 20-40 de ori mai mare decât în populaţia generală. Existenţa a 2 copii afectaţi de o astfel de malformaţie creşte riscul următorilor din fratrie la 10-15%. Concordanţa malformaţiilor la gemenii monozigoţi este de 4-8 ori mai mare decât la gemenii bivitelini, probând intervenţia factorilor genetici.

Ereditatea multifactorială a unei malformaţii congenitale este greu de demonstrat; în viitor este posibil să fie identificate defectele unor gene situate pe anumiţi cromozomi, aşa cum s-a reuşit deja pentru un număr impresionant de mare de afecţiuni cu implicare genetică multă vreme nedemonstrată. În continuare, vom exemplifica ereditatea multifactorială prin defectele de închidere a tubului neural.

Defecte de închidere a tubului neural. Tubul neural se formează în a 3-a săptămână de viaţă embrionară prin închiderea posterioară a şanţului neural, simultan, la diferite niveluri. Neuroporul anterior se închide în a 25-a zi postconceptual iar neuroporul posterior câteva zile mai târziu. Incidenţa în populaţia generală a defectelor de închidere, asemănătoare cu a multor alte malformaţii determinate multifactorial, este de 1/1000 (fig. 6.22 – A şi B, 6.23., 6.24., 6.25.). În prezent aceste malformaţii pot fi diagnosticate prenatal prin ecografie fetală sau prin dozarea alfafetoproteinei în sângele mamei (valori crescute). Se pare că nivelul seric crescut se datoreşte trecerii AFP fetale din zonele de SNC neacoperite cu tegument în lichidul amniotic şi apoi în circulaţia maternă. Dacă dozarea AFP se face direct din lichidul amniotic, posibilitatea de detectare a acestor malformaţii se ridică la 90%. AFP nu este *specifică* pentru defectele tubului neural, ea putând fi crescută şi în hemoragii fetale, sarcini gemelare, boli renale. Mai specifică este determinarea acetilcholinesterazei din lichidul amniotic, absentă în mod normal, dar detectabilă în defectele tubului neural.

Referitor la incidenţa acestor defecte s-a constatat că aceasta variază în funcţie de grupele populaţionale la care se face referinţă şi că a scăzut în ultimele 2-3 decade, pentru unele zone. Studii multicentrice recente au demonstrat o scădere a incidenţei acestei malformaţii dacă preconceptual se suplimentează aportul de acid folic,

Tabelul 6.7. Boli cu transmitere mitocondrială

Neuropatia optică ereditară Leber
Boala Leigh
Ototoxicitatea aminoglicozidelor
MELAS (miopatie, encefalomiopatie, acidoză lactică, *stroke**)
MERRF (epilepsia mioclonică cu *ragged-red fibers*)
Boala Alzheimer cu debut tardiv
Boala Parkinson
Epilepsie mioclonică
Miopatie oculară.

*stroke = accident vascular cerebral

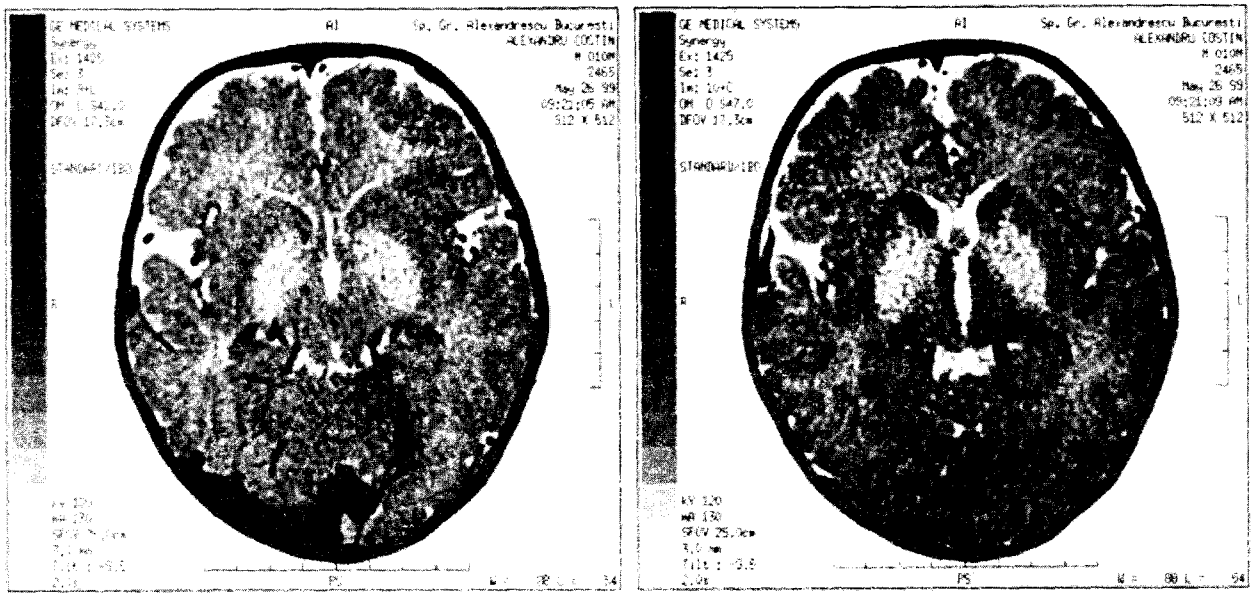


Fig. 6.21. Boala Leigh (encefalomielopatie subacută necrozantă). Aspectul cerebral CT. Imagini hipodense, situate simetric bilateral, bine conturate, localizate la nivelul nucleilor lenticulari, cu discret efect de masă asupra structurilor vecine. Atrofie corticală moderată (spaţii subarahnoidiene şi văile silviene largi). Neurodiagnostic CT: Dr. Tania Butufei. Colecţia Dr. Ioan Cernătescu (IOMC).

efectul „protector" al acestuia fiind demonstrat pentru doze mici (0,4-4 mg/zi). Aşadar, se consideră că mai mult de jumătate dintre defectele de închidere a tubului neural ar putea fi prevenite în acest mod.

Genetica bolilor comune (aşa numite boli complexe) se supune şi ea modalităţilor de transmitere a bolilor multifactoriale. Acestea sunt (enumerare neexhaustivă): ateroscleroza (generată de fenotipul aterogenic al lipoproteinelor datorită unei mutaţii a genei care codează receptorul de LDL), hipertensiunea arterială, susceptibilitatea la infecţia HIV (polimorfismul receptorului 5 pentru chemochine, receptorul pentru virusul HIV_1 de pe limfocitul T) sau, din contră, factorul care exercită un efect protector faţă de infecţia HIV (starea de homozigot pentru *stromal derived factor),* diabetul insulinodependent (factorul nuclear hepatocitar 4 alfa), predispoziţia familială pentru cancer, care numai într-o formă de cancer de sân se poate demonstra a avea o modalitate de transmitere autozomal dominantă (prezenţa genei $BRCA_1$), cancerul ereditar de colon nonpolipozic etc. În acelaşi grup au fost incluse bolile autoimune şi unele boli psihiatrice (schizofrenia, boala Parkinson).

SFATUL GENETIC

Sfatul genetic este o formă de asistenţă medicală a cuplurilor parentale, care se acordă atunci când există temeri asupra unei boli genetice în familie, pe baza datelor obţinute prin anamneza familială sau prin diagnosticarea sigură a unui proband. În tabelul 6.9. sunt prezentate principalele elemente clinice care ridică suspiciunea unei boli genetice. Recunoaşterea expresivităţii clinice variabile a unor boli genetice este de mare importanţă. Una din cele mai dificile probleme cu care este confruntat medicul este aceea de a stabili dacă un pacient cu multiple anomalii se încadrează într-un sindrom genetic sau este vorba doar despre o asociere coincidentală a mai multor defecte sau simptome (M. Georgăneanu). Există numeroase tabele,

Tabelul 6.8. Riscul de recurenţă, calculat empiric, în unele malformaţii congenitale determinate multifactorial.

Malformaţia	Risc în populaţia generală	Risc de recurenţă la rudele de gr. I. (%)
Despicătura buzei/ despicătura palatului	1/1000	4,9
Luxaţie congenitală de şold	1/1000	3,5
Stenoză pilorică	1/500	3,2
Picior strâmb congenital	1/1000	2-8
Unele boli congenitale de cord	1/1000	5
Defecte de închidere a tubului neural	1/1000	5

Fig. 6.22. Mieloencefalocel anterior, nazofrontal: **A.** aspectul feţei; **B.** imagine din profil.

cărţi, monografii, tratate, care inventariază trăsăturile fenotipice ale tuturor bolilor cu determinism genetic şi a căror consultare este obligatorie atunci când dorim să încadrăm corect o astfel de afecţiune şi să mai formulăm şi un sfat genetic. Efectuarea cariotipului devine obligatorie doar în cazurile în care se suspicionează un anumit sindrom genetic cu modificări numerice sau structurale evidente la cariotip, şi nu în toate bolile genetice, aşa cum presupun unii confraţi neinformaţi.

S-a născut ideea de *screening* pentru indivizii cu risc pentru o anumită afecţiune. Preţul unui screening populaţional pentru bolile genetice mai frecvente sau cu serioase implicaţii medico-sociale este deosebit de ridicat şi multe ţări nu şi-l pot permite. Un exemplu de screening populaţional efectuat în ţara noastră în centre pilot a fost detectarea fenilcetonuriei şi a hipotiroidismului la nou născut. Metodele de screening de acest tip trebuie să fie suficient de ieftine, uşor de aplicat, să nu dea rezultate multe fals pozitive sau fals negative şi ulterior să existe posibilitatea intervenţiei terapeutice pe termen lung, ca şi a monitorizării acestor cazuri. Nu se recomandă teste screening pentru diagnostic populaţional dacă nu există posibilitatea unui tratament precoce, cu rezultate foarte bune pe termen lung, dacă nu există un raport favorabil cost/beneficiu sau dacă afecţiunea este foarte rară şi nu justifică efortul social.

Există o variantă recentă de diagnostic prenatal, uşurată de tehnica fertilizării in vitro. Dacă există un cuplu de părinţi heterozigoţi pentru fibroză chistică, cu o mutaţie cunoscută, se fertilizează in vitro câteva ovule, se practică analiza genetică a câtorva celule (de exemplu se caută prezenţa genei Δ F 508) şi dacă mutaţia patologică este absentă, în uterul mamei se implantează oul fertilizat in vitro. Această metodă este cunoscută sub

Fig. 6.23. Defect de închidere a tubului neural primitiv. Mieloencefalocel occipital.

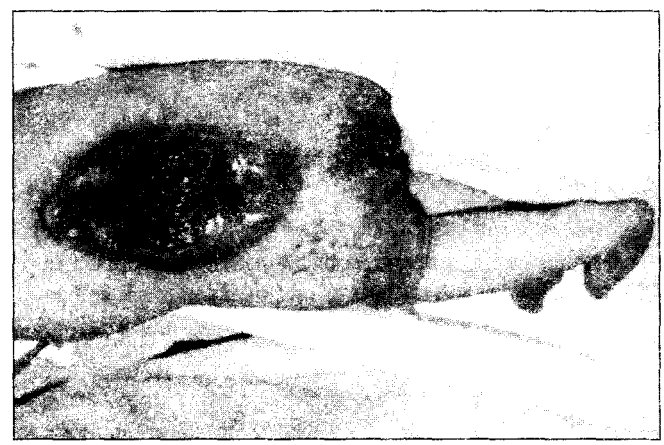


Fig. 6.24. Defect de închidere a tubului neural primitiv. Spina bifida cu mielomeningocel lombar.

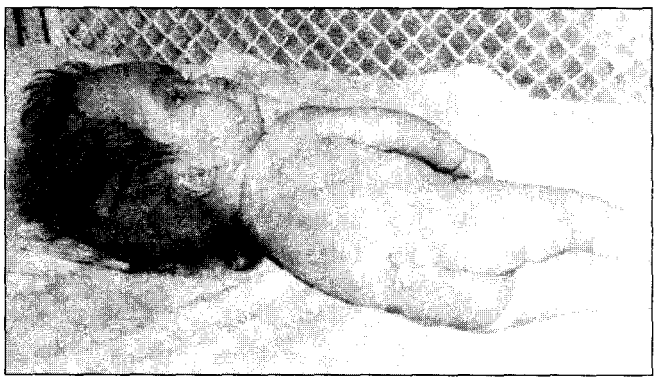


Fig. 6.25. Defect de închidere a tubului neural primitiv. Mielomeningocel lombar cu spina bifida şi hidrocefalie secundară.

numele de diagnosticul preimplantare al FC. Sunt evitate astfel metodele mai traumatizante de diagnostic prenatal sau stresul emoţional asociat sarcinii într-o familie de heterozigoţi.

Sfatul genetic şi-a schimbat mult conţinutul şi precizia o dată cu punerea în aplicare a proiectului Genomul Uman (oricum o problemă de viitor pentru practica clinică din ţara noastră). Se va naşte situaţia paradoxală în care vom fi capabili să cunoaştem genotipul individului înainte de a-i putea oferi soluţii terapeutice sau sfaturi practice pentru eventuala schimbare a modului de viaţă, riscurile reproducerii etc.

Sfatul genetic are cu totul alt conţinut în ţările (inclusiv în România) în care nu există încă posibilitatea largă de detectare a mutaţiilor genice prin metode biotehnologice, foarte sofisticate, extrem de scumpe, care necesită personal cu înaltă specializare şi o aparatură specială. În acest caz, „resursele" medicului sunt limitate şi nu se poate oferi un răspuns tranşant, aşa cum se aşteaptă familia. Din acest punct de vedere, spre deosebire de ceea ce se crede despre posibilităţile medicinei, sfatul genetic este cu mult mai puţin exact decât estimările curente ale unui cuplu parental interesat şi ele se bazează în mare măsură pe teoria probabilităţii.

Pentru medic, probleme dificile ridică apariţia cazurilor sporadice sau a mutaţiilor *de novo*. Pentru bolile cu transmitere mendeliană riscul este calculat prin metode statistice sau prin metode empirice în malformaţiile cu ereditate multifactorială. După naşterea unui copil cu anomalie cromozomială, riscul recurenţei depinde de cariotipul părinţilor, vârsta mamei şi mai puţin a tatălui. Translocaţia echilibrată se poate transmite dezechilibrat la descendenţi, în funcţie de tipul anomaliei şi sexul purtătorului. În cazul unei malformaţii poligenice familia va fi convinsă că nu are nici o vină şi boala nu se datoreşte nici unui eveniment survenit în timpul gestaţiei (explicaţia cea mai comună, preferată de medic şi părinţi şi foarte rar exactă!). Dacă este vorba de malformaţia unui singur organ, curabilă chirurgical, părinţii trebuie să considere copilul aproape normal şi, de obicei, încadrabil social. Riscul de recurenţă în familie este de 5%, spre deosebire, de exemplu, de bolile cu transmitere autozomal dominantă, în care riscul de recurenţă este de 50% sau de bolile cu transmitere autozomal recesivă în care riscul de recurenţă este de 25%. Intervine aici şi noţiunea de penetranţă a genei. Există familii care au dat naştere unor copii cu boală Werdnig Hoffmann sau fibroză chistică, în care toţi descendenţii erau bolnavi, contrar riscului statistic calculat, de numai 25%! Sfatul genetic în bolile transmise X-linkat se bazează pe următoarele observaţii, care vor fi explicate familiei: toţi băieţii care se vor naşte vor avea boala, deoarece ei nu au o genă normală; toate fetele care se vor naşte vor fi clinic sănătoase, dar purtătoare de genă patologică, pe care o vor putea transmite la rândul lor fiilor lor etc.; fiul bolnav nu va transmite boala băieţilor lui şi nepoţii din partea băiatului vor fi cu toţii sănătoşi, dar nepoatele vor fi purtătoare; fii fiicelor vor fi toţi bolnavi. Decizia finală de a avea sau nu copii, dat fiind riscul astfel enunţat, depinde exclusiv de hotărârea cuplului.

Tabel 6.9. Situaţii cu mare suspiciune de boli genetice (după G. H. Sack, jr.)

Anamneza familială
Grupuri etnice speciale, consanguinitatea părinţilor, invidizi în familie cu boli identice sau asemănătoare cu ale pacientului studiat, rude cu probleme clinice asemănătoare, tulburări ale funcţiei de reproducere (infertilitate, avorturi repetate, morţi repetate în perioada neonatală), pubertate întârziată, retard mental, malformaţii ale sistemului nervos, disfuncţii musculare etc.
Anamneza personală
Vârsta înaintată a genitorilor, probleme privind vindecarea rănilor, sângerări repetate, greu de stăpânit, reacţii particulare la unele medicamente, diete speciale, fertilitate etc.
Examen fizic
Malformaţii majore care implică unul sau mai multe organe, statură deosebită, întârziere în dobândirea achiziţiilor motorii sau cognitive, retard, facies particular, dismorfic, anomalii ale dezvoltării sexuale.

BOLI CARENŢIALE ALE SUGARULUI ŞI COPILULUI

MALNUTRIŢIA

Importanţa malnutriţiei în pediatria modernă este subliniată de câteva date statistice:

- aproape jumătate din stările de malnutriţie se instalează în primele 6 luni de viaţă, suprapunându-se perioadei de maximă dezvoltare a SNC (multiplicarea celulei nervoase având loc până la maximum 18 luni);
- malnutriţia este prima cauză de morbiditate şi mortalitate la copil în ţările subdezvoltate, acest lucru fiind mascat pe statistici de codificarea numai a bolii terminale (bronhopneumonie, septicemie), boală care nu ar fi fost cauza reală de deces dacă nu ar fi survenit la un copil sever malnutrit;
- malnutriţia favorizează o sensibilitate crescută la infecţii, care agravează deficitul iniţial, creându-se astfel un cerc vicios;
- instalată la vârstă mică şi prelungită, malnutriţia creează handicapuri psihice permanente.

Definiţie. Malnutriţia este o tulburare cronică a stării de nutriţie specifică perioadei de sugar şi copil mic şi datorată insuficienţei aportului nutritiv (caloric şi/sau proteic). Se caracterizează printr-o greutate mică în raport cu vârsta, iar formele cronice printr-o greutate mică în raport cu talia (cu abatere mai mare de două deviaţii standard faţă de normal). Alături de aceste carenţe majore sunt asociate deficite minerale şi vitaminice, care explică prezenţa anemiei nutriţionale, rahitismul carenţial, avitaminozele.

În malnutriţie, organismul se află în imposibilitatea de a-şi acoperi prin aport exogen necesităţile nutriţionale, fiind astfel obligat să-şi consume ţesuturile proprii pentru acoperirea nevoilor de întreţinere (autofagie tisulară); tulburările complexe metabolice induc apariţia unor modificări adaptative biochimice şi hormonale, capabile să furnizeze pe cale endogenă energia necesară supravieţuirii.

Malnutriţia reprezintă o insuficienţă de creştere *secundară* deficitului de aport alimentar şi prin aceasta se deosebeşte de insuficienţa *primară* de creştere, care reprezintă o componentă a unor boli organice, metabolice, genetice şi care în acest caz se defineşte ca *„hipotrofie staturo-ponderală"* sau *„failure to thrive"* (după autorii anglo-saxoni), aceasta înscriindu-se în contextul unor condiţii de alimentaţie şi îngrijire corecte (tabelul 7.1.).

Termenul de malnutriţie este folosit în prezent în toată lumea, dar cu interpretări diferite. Nutriţioniştii consideră malnutriţia o stare patologică ce rezultă fie din deficitul, fie din excesul unuia sau mai multor principii nutritive (ex. obezitate, gută, diabet). Pediatrii folosesc termenul de malnutriţie (preluat din literatura anglo-saxonă) sau distrofie (literatura franceză) pentru a defini starea de subnutriţie prin aport alimentar deficitar cantitativ (caloric) şi/sau calitativ (proteic). Din această cauză este necesară specificarea: malnutriţie protein-calorică (MPC) sau malnutriţie proteică (MP).

OMS a adoptat aceşti termeni şi în clasificarea internaţională, simplificând diversitatea denumirilor clasice (distrofie, hipotrofie, atrofie); pentru formele severe de malnutriţie se păstrează termenii clasici de marasm, atrepsie, kwashiorkor.

Tabel 7.1. Insuficienţa de creştere

Primară (endogenă) **Hipotrofie staturo-ponderală (Nobecourt)** **Failure to Thrive (Lightwood)**	**Secundară (exogenă)** **Malnutriţia**
– aport alimentar corect	– aport alimentar insuficient cantitativ/calitativ
– cauze organice (malformaţii renale, cardiace, digestive)	– infecţii cronice
– boli condiţionate genetic (cromozomiale, metabolice)	– îngrijire deficitară
– infecţii fetale (toxoplasmoză, lues)	– deprivare maternă
– frecvent asociată cu greutate mică la naştere	– frecvent asociată cu greutate normală la naştere
– prognostic sever datorită ritmului de creştere perturbat, care nu poate fi influenţat terapeutic şi/sau asocierii frecvente a deficitului mental	– prognostic în general bun, o dată cu înlăturarea cauzei creşterea reluându-se la nivelul condiţionat genetic; nu există de obicei deficite mentale

Stadializarea malnutriţiei

(folosită de şcoala anglo-saxonă şi preluată de OMS)

I. Malnutriţia
A. uşoară (distrofia grad I, hipotrofia, „copilul slab"):
B. medie (distrofia grad II);
II. Malnutriţia severă (distrofia grad III)
A. Malnutriţie protein-calorică (MPC) severă (marasm, atrepsie);
B. Malnutriţie proteică (MP) severă;
1. Forma acută (kwashiorkor):
2. Forma cronică (kwashiorkor marasmic).

Etiologia malnutriţiei

Factori determinanţi

1. Deficitul aportului alimentar (*ex. alimentatione*):
   a. Cantitativ:
   - hipogalactia maternă;
   - diversificarea tardivă, peste vârsta de 6 luni;
   - diluţii necorespunzătoare de lapte sau zahararea insuficientă;
   - realimentări repetate şi diete restrictive;
   - tabu-uri alimentare, religioase sau etnice;
   - dificultăţi de alimentaţie (regurgitaţii cronice, vărsături cronice, anomalii ale cavităţii bucale).

   b. Calitativ:
   - carenţa de glucide (distrofia laptelui de vacă prin zahararea necorespunzătoare);
   - carenţa de proteine (distrofia edematoasă prin exces de făinoase sau folosirea de proteine cu valoare biologică scăzută – vegetale);
   - carenţa de lipide (folosirea pe perioade lungi a produselor semiecremate, care duc la dezechilibrarea raţiei prin scăderea aportului caloric).
2. Infecţii repetate sau trenante (*ex infectione*) enterale sau parenterale (bronhopneumonii, otomastoidite, infecţii urinare cronice, diarei bacteriene sau parazitare, lues, TBC). Ele acţionează sinergic cu deficitul alimentar, prin următorii factori:
   - inapetenţă;
   - pierderi digestive (diaree);
   - catabolism crescut (boli febrile);
   - tulburări ale metabolismului intermediar, prin reducerea eficienţei utilizării metabolice a principiilor metabolice.
3. Carenţe psihosociale (*ex. curatione*):
   - deprivare maternă;
   - neglijarea ritmului fiziologic de alimentare;
   - poluare, frig;
   - hospitalism.
4. Afecţiuni psihosomatice (*ex. constitutione*):
   - diateze constituţionale: exudativă, nevropată-anorexia nervoasă;
   - boli organice (stenoza hipertrofică de pilor sau malformaţii congenitale ce determină vărsături repetate, mucoviscidoza, celiachia, intoleranţa congenitală la dizaharide, despicături labio-maxilo-palatine);
   - paralizii cerebrale infantile cu tulburări ale deglutiţiei, incoordonare faringiană.

Factori favorizanţi:
- greutate mică la naştere (prematuritate-dismaturitate);
- vârsta mică de debut;
- condiţii nefavorabile de mediu social (venit scăzut, familii dezorganizate, asistenţă medico-sanitară nesatisfăcătoare).

Patogenie

Privarea de un aport suficient de substanţe plastice şi energetice este suportată de organism relativ bine un oarecare timp. Formele uşoare şi medii de malnutriţie se caracterizează prin apariţia unor fenomene reversibile de slăbire, dacă deficitul este predominant caloric. Clinic, deficitul se traduce prin scăderea paniculului adipos şi a tonicităţii musculare, iar dacă este predominant proteic, prin deficit ponderal (fără afectarea taliei) şi tulburări trofice ale tegumentului şi fanerelor. Formele severe, în care deficitul nutriţional persistă peste o anumită limită, au următoarele consecinţe:
- regresiunea tuturor activităţilor metabolice (scăderea metabolismului bazal, scăderea rezervelor intracelulare de apă, scăderea posibilităţilor de a reţine apa şi sarea, pierderea capacităţii de a sintetiza proteine din aminoacizi, scăderea producţiei de acizi biliari);
- scăderea toleranţei digestive;
- pierderea capacităţii de apărare la infecţii.

Toate aceste regresiuni „întineresc" sugarul malnutrit cu mai multe luni, astfel încât, din punct de vedere al toleranţei digestive, rezistenţei la infecţii şi activităţii metabolice, sugarul se aseamănă cu un prematur. Când toleranţa digestivă este foarte scăzută şi aportul exogen nu poate acoperi nici nevoile energetice de întreţinere, încep procesele de autofagie, care caracterizează metabolismul de inaniţie:
- scăderea consumului de oxigen şi a metabolismului bazal;
- încetinirea circulaţiei;
- apariţia bradicardiei;
- tendinţa la colaps;
- retenţia produşilor toxici de metabolism;
- prăbuşirea toleranţei digestive;
- scăderea şi mai pronunţată a rezistenţei la infecţii.

Ultimele două perturbări favorizează apariţia unor tulburări gastrointestinale recidivante şi a unor infecţii repetate, care întreţin şi agravează considerabil deficitul iniţial, făcând dintr-un distrofic (sugar slab) un atrepsic greu recuperabil.

Malnutriţia protein-calorică (MPC) severă recunoaşte modelul patogenic prezentat în continuare. Procesele

metabolice determinate de carenţa severă în calorii şi proteine au următorul algoritm: stimulul principal este reprezentat de **hipoglicemie** şi **scăderea aminoacizilor în ser**; pancreasul reacţionează la scăderea glicemiei prin **hipoinsulinism** (principala modificare endocrină în înfometare). Prin scăderea insulinei la nivel periferic, se produc reacţii adaptative în:

- ţesutul adipos: mobilizare de acizi graşi (prin lipoliză) spre ficat, unde sunt folosiţi ca sursă energetică;
- muşchi: scăderea utilizării glucozei şi a încorporării aminoacizilor, care sunt dirijaţi spre ficat unde sunt folosiţi pentru sinteză proteică şi neoglucogeneză (cazurile severe mergând până la atrofie musculară);
- ficat: funcţia de sinteză proteică este asigurată prin sacrificarea proteinelor din muşchi; gluconeogeneză.

Ca urmare a stresului carenţial, medulosuprarenala eliberează adrenalină (acţionează sinergic cu hipoinsulinismul) şi, prin stimularea axului hipotalamo-hipofizar, conduce la creşterea sintezei de cortizol, pentru a oferi ficatului aminoacizii disponibili pentru menţinerea homeostaziei (serumalbumine, betalipoproteine). Creşterea cortizolemiei are următoarele efecte:

- creşterea autofagiei musculare, cu eliberare de aminoacizi ce devin disponibili pentru sintezele proteice în ficat;
- gluconeogeneza din unii aminoacizi;
- scăderea utilizării glucozei la nivel celular (glucoza rămâne disponibilă pentru organele „nobile" – SNC).

Creşterea secreţiei de aldosteron explică procesele de transmineralizare celulară. Consecinţele acestor perturbări metabolice se regăsesc la nivelul mai multor funcţii şi sisteme.

Procesele de creştere şi dezvoltare: multiplicarea celulară diminuă, apoi încetează; creşterea scheletică încetineşte (în fazele incipiente, creşterea scheletică continuă, în timp ce masa musculară şi ţesutul adipos diminuă, dând aspectul de „sugar slab"); întârzierea maturaţiei osoase; încetarea multiplicării celulelor musculare, adipocitelor şi a celulelor unor ţesuturi viscerale.

Ţesutul limfatic: timusul se reduce, foliculii limfatici diminuă, corpii Malpighi din splină scad ca număr şi mărime; afectarea funcţiei imunologice mediate celular („topirea" timusului).

Se produce o alterare a apărării antiinfecţioase, concretizată printr-o severitate şi o durată mai mari a unor infecţii „banale" la această vârstă (rinofaringite, diarei acute). Se ştie că infecţiile joacă rol de „hoţi de calorii", ceea ce agravează deficitele calorice şi proteice iniţiale; se creează astfel un cerc vicios (primul cerc vicios), responsabil de agravarea malnutriţiei şi de reversibilitatea dificilă la terapia nutriţională (uneori chiar ireversibilitate).

Structura tubului digestiv

- stomac: atrofia mucoasei;
- intestin subţire (cel mai sever afectat):
  - scurtarea grosimii mucoasei jejunale şi duodenale;
  - atrofia vilozităţilor intestinale;
  - cripte glandulare scurtate, transformate chistic;
  - marginea în perie este diminuată;
- pancreas:
  - transformare fibroasă interstiţială şi vacuolizare cu lipide în celulele glandulare.

Funcţional, ca urmare a acestor modificări, apar:

- hipoclorhidrie gastrică;
- scăderea activităţii dizaharidazelor (mai ales lactaza şi zaharaza); modificări ale peristaltismului (accelerare);
- scăderea secreţiei pancreatice (amilaza, lipaza, tripsina).

Datorită acestor modificări morfofuncţionale, apar tulburări secundare de digestie (lipide, glucide) şi de absorbţie (mai ales dizaharide); de asemenea, se instalează diareea, „simptom" ce accentuează deficitul de calorii şi substanţe plastice. Uneori, în stadiile avansate de MPC, este imposibilă asimilarea unei diete cu conţinut proteic şi caloric crescut, necesară recuperării nutriţionale, astfel încât pierderile digestive agravează deficitul iniţial (al doilea cerc vicios).

Patogenia malnutriţiei proteice (MP) severe diferă în funcţie de forma de instalare, acută sau cronică.

Forma acută (kwashiorkor tipic) frecventă la copiii alimentaţi natural până la 6-8 luni, când se începe diversificarea printr-o dietă cu aport caloric normal, dar deficientă în proteine (datorită unor condiţii socio-economice precare sau unor tabu-uri alimentare); se observă apariţia rapidă a tulburărilor caracteristice kwashiorkorului, deşi statura este normală şi depozitele de ţesut adipos sunt încă neconsumate:

- scăderea notabilă a proteinelor labile (enzime) hepatice, musculare, pancreatice;
- prezervarea mitozelor celulare, dar cu protoplasma redusă, cu deficit de proteine şi K intracelular. În condiţiile unei infecţii intercurente, se observă infiltrarea grasă a ficatului, reducerea marcată a albuminei serice datorată alterării sintezei hepatice şi instalarea bruscă şi insidioasă a retenţiei hidrosaline, cu apariţia edemelor.

Forma cronică, în care carenţa de aport este selectiv proteică, se caracterizează prin scăderea aminoacizilor plasmatici şi deci a necesarului de aminoacizi pentru sinteză proteică în ficat. Aportul caloric suficient nu determină hipoinsulinemie, secreţia normală de insulină având următoarele efecte:

- favorizează lipogeneza (ţesutul gras este păstrat, acizii graşi nu devin disponibili pentru oxidare în locul aminoacizilor);
- reduce aminoacizii plasmatici, prin următoarele mecanisme:
  - scăderea eliberării aminoacizilor din muşchi;

- stimularea trecerii aminoacizilor din ser în muşchi;
- favorizarea încorporării aminoacizilor în muşchi.

În consecinţă, antagonismul dintre muşchi şi ficat nu mai funcţionează în folosul homeostaziei nutriţionale; cum sinteza proteinelor esenţiale homeostaziei este redusă, serumalbuminele scăzute (explică edemele) şi apobetaproteinele (cărăuşii de natură proteică ce transportă lipoproteinele) scăzute duc la depozitarea grăsimilor în ficat (infiltrarea grasă hepatică). Tabloul clinic este dominat de edemele hipoproteice pe dosul piciorului, mâinii, pe pleoape, de hepatomegalie (steatoză hepatică), modificări ale fanerelor şi tegumentelor (zone de hipo- sau hiperpigmentare, fisuri), tulburări digestive cu pierderi hidroelectrolitice (la apariţia diareei contribuie scăderea lactazei din marginea în perie). Starea generală este modificată, copilul este apatic, indispus, facies suferind. Se notează, de asemenea, susceptibilitatea crescută la infecţii, prin afectarea sistemului timico-limfatic.

Bilanţul nutriţional

Evaluarea gradelor de severitate (bilanţul nutriţional) se face individual, în raport cu ceilalţi membri dintr-un grup populaţional de aceeaşi vârstă şi sex, în funcţie de criterii: antropometrice, clinice, biologice şi funcţionale.

Principalii indicatori ai creşterii la o populaţie dată se pot reprezenta grafic pe o curbă gaussiană în formă de clopot: valoarea medie se află la vârful clopotului, pe ramura ascendentă se află puntea corespunzătoare variaţiilor în minus, iar pe ramura descendentă cea corespunzătoare variaţiilor în plus. Abaterile de la medie se pot exprima prin metoda percentilelor (valori normale 10-90) sau a deviaţiilor standard (valori normale + 2 DS) (Capitolul 1).

Criterii antropometrice. Cel mai utilizat în ţara noastră este indicele ponderal (IP):

$$\textbf{IP} = \frac{\text{Greutatea reală a copilului}}{\text{Greutatea ideală}}$$

Greutatea ideală = greutatea unui copil de aceeaşi vârstă situată pe percentila 50 a curbei de creştere.

După valorile IP, există 3 grade de MPC:
Gradul I: IP = 0,89 – 0,76
(deficit ponderal 10-25%)
Gradul II: IP = 0,75 – 0,61
(deficit ponderal 25-40%)
Gradul III: IP = 0, 6
(deficit peste 40%).

IP < 0,90 indică un copil cu risc crescut de malnutriţie sau subponderal.

În malnutriţia proteică există două grade:
Gradul I: IP = 0,8 – 0,6 (deficit ponderal 20-40%); *kwashiorkor*;
Gradul II: IP = 0,6 (deficit ponderal peste 40%); *kwashiorkor marasmic*.

Talia se apreciază prin intermediul *indicelui statural* (IS):

$$\textbf{IS} = \frac{\text{Înălţimea reală}}{\text{Înălţimea corespunzătoare vârstei}}$$

Cel mai fidel indice care corelează greutatea cu talia este *indicele nutriţional* = IN (sau de slăbire); are valoare de prognostic.

$$\textbf{IN} = \frac{\text{Greutatea reală}}{\text{Greutatea corespunzătoare taliei}}$$

După acest indice, există 3 grade de malnutriţie (tabelul 7.2.):
Gradul I: IN = 0,89 – 0,81;
Gradul II: IN = 0,80 – 0,71;
Gradul III: IN = 0,70.

În cazul în care cauzele malnutriţiei au fost de scurtă durată, răspunsul se răsfrânge mai mult asupra greutăţii şi mai puţin asupra taliei (clinic, aspect de copil slab). În acest caz, IP se suprapune cu IN. Dacă malnutriţia este urmarea acţiunii îndelungate a carenţelor nutritive, este afectată şi talia (clinic, aspect de „sugar scund" sau „pipernicit"). În acest caz, IP este mai puţin afectat. În carenţele cronice, înălţimea mică este considerată ca fenomen adaptativ la stresul prin subalimentaţie (homeostazia constantelor fiziologice ce se corelează cu suprafaţa corporală – termoreglare, metabolism bazal, debit cardiac, TA – se realizează la parametri mai buni).

Perimetrul cranian (uneşte bosele frontale cu protuberanţa occipitală, fiind măsurat deasupra glabelei). Este un indicator fidel al procesului de creştere în primii 2 ani de viaţă. Se reduce în raport cu limitarea creşterii în lungime.

$$\textbf{PC} = \frac{\text{Talia (cm)}}{2}$$

Pliul cutanat tricipital: evaluează compartimentul grăsos al organismului. Este rar folosit, datorită necesităţii folosirii unui şubler special. În practică este înlocuit prin măsurarea pliului cutanat lateroabdominal, prin pensare cu mâna.

Perimetrul braţ mediu: apreciază rezervele de grăsime şi masa musculară. Se măsoară la jumătatea distanţei dintre acromion şi olecran. Este folosit mai ales la copiii în vârstă de peste 2 ani; se corelează bine cu IP şi PC. O valoare sub 13 cm este considerată patologică. De asemenea, raportul PC/ PT supraunitar peste vârsta de 1 an este considerat patologic.

Diagnostic

Criterii clinice

Anamneza: minuţioasă, ce urmăreşte descoperirea *factorilor etiologici*, plecând de la anchetarea

Tabel 7.2. Clasificarea clinică a malnutriţiei.

Criterii	M.P.C. gr. I	M.P.C. gr. II	M.P.C. gr. III
IP-IN- deficit ponderal	IP = 0,90-0,76 IN = 0,90-0,81 Deficit ponderal < 25%	IP = 0,75-0,6 IN = 0,80-0,71 Deficit ponderal 25-40%	IP = 0,6 IN < 0,7 Deficit ponderal > 40%
Talia	Normală	Normală	Scăzută
Curba ponderală	Staţionară	Descendentă în trepte	Descendentă continuu
Ţesut adipos	Diminuat pe abdomen şi torace	Aproape dispărut pe torace şi abdomen; redus pe membre	Absent pe trunchi, membre şi faţă (facies de bătrân)
Pliu cutanat abdominal	< 1,5 cm	0,5 cm	< 0,5 cm
Tegumente	Normal colorate	Palide	Tulburări trofice: – pielea zbârcită, cenuşie, „prea largă"; – fese cu aspect de „pungă tabagică"; – eritem fesier, escare.
Aspect	Sugar slab	Sugar foarte slab (se văd coastele)	Faţă triunghiulară, şanţ nazogenian adânc, bărbie ascuţită, buze subţiri, frunte încreţită, privire vioaie, în contrast cu starea generală, abdomen destins de volum, „de batracian", uneori edeme
Activitate motorie şi neuropsihică	Normală	Hipotonie musculară Voiciune parţial păstrată	Sugar apatic, hiporeactiv
Toleranţă digestivă	Normală sau uşor scăzută; apetit normal	Scăzută; apetit scăzut	Compromisă, apare diareea „de foame" sau infecţioasă
Rezistenţă la infecţii	Uşor scăzută	Scăzută	Prăbuşită
Activităţi metabolice	Consum de oxigen normal sau uşor crescut	Metabolism de înfometare: – scăderea consumului de oxigen; – scăderea metabolismului bazal; – tendinţă de hipotermie; – insuficienţă circulatorie.	Homeostazie total perturbată Hipotermie, bradicardie, tedinţă de colaps
Reversibilitate	Reversibilă	Reversibilă	Greu reversibilă
Prognostic	Bun	Favorabil	Rezervat

evenimentelor obstetricale ce favorizează malnutriţia (prematuritatea, dismaturitatea, spitalizări prelungite, boli digestive), *anamneza dietetică* (tipul de lapte folosit, zahararea, modul de preparare) şi *anamneza psihosocială* (evidenţierea unor cauze psihoafective: deprivare maternă, hospitalism şi condiţii deficitare de igienă).

Examenul clinic: ţesutul adipos dispare treptat, începând cu toracele şi abdomenul (MPC grad I), se extinde pe membre (gradul II), cuprinde faţa (gradul III). Grosimea pliurilor tricipital şi lateroabdominal se reduce progresiv, până la dispariţie; turgorul diminuă progresiv. După examenul feselor şi faciesul caracteristic există o

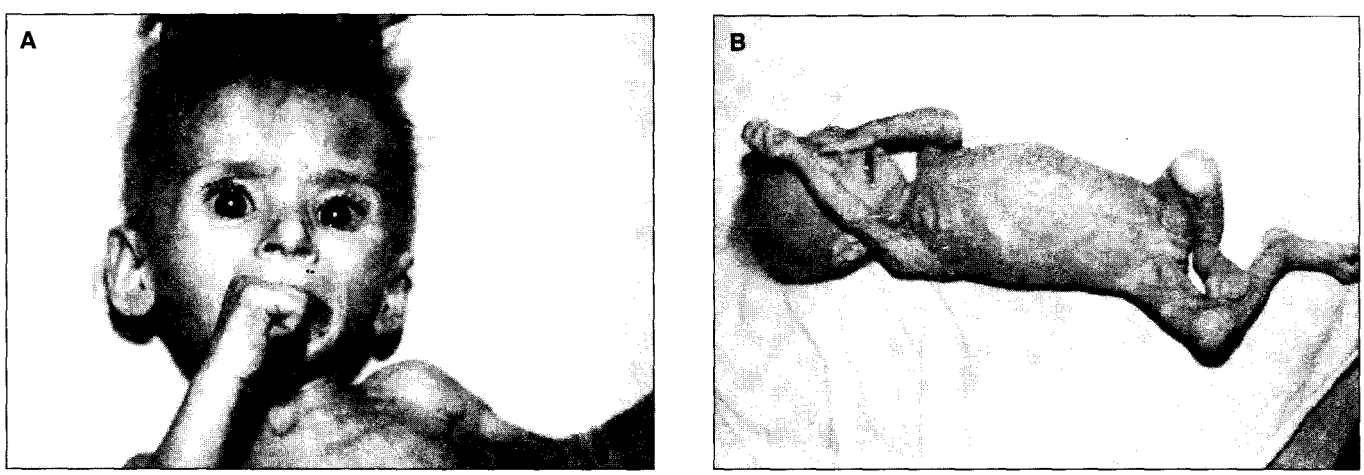


Fig. 7.1. Sugar de 8 luni cu MPC gr.III. Se remarcă faciesul triunghiular prin absenţa bulei Bichat, privire vie, în contrast cu starea catastrofală de nutriţie; sindrom hemoragic cutanat prin deficit de vitamina K.

Fig. 7.2. Sugar de10 luni cu MPC gr.II. Se remarcă existenţa bulei lui Bichat, asociată cu absenţa ţesutului celular subcutanat pe trunchi şi membre.

clasificare simplă şi eficientă în practică: grad I – fese moi, grad II – fese flasce şi căzute, grad III – fese în pungă de tabac, asociate cu facies senil, voltairian.

Curba ponderală: aspectul curbei este staţionar în gradul I, descendent în trepte în gradul II, continuu descendent în gradul III.

Starea tegumentelor: tradusă prin uscăciune, paloare cenuşie, hipotermie (cu atât mai accentuată cu cât malnutriţia este severă).

Tegumentul este terenul de exprimare a carenţelor multiple din malnutriţie. Astfel:

- Carenţa de vitamină A: distrofia firului de păr, conjunctive uscate;
- Carenţa vitaminelor din grupul B: fisuri angulare, depigmentări cutanate, dermatită seboreică, blefarită, glosită, descuamări;
- Carenţa vitaminei C: gingivită, peteşii;
- Carenţa Fe şi Cu: anemie (paloare);
- Carenţa Zn: dermatită peribucală şi perianală.

Troficitatea şi tonusul muscular: se reduc treptat, pe măsură ce catabolismul proteic este implicat în furnizarea energiei pe calea neoglucogenezei din aminoacizi.

Vârsta osoasă este un bun indice de maturizare, dar trebuie luate în consideraţie variaţiile legate de sex şi variaţiile individuale fiziologice (± 1 an).

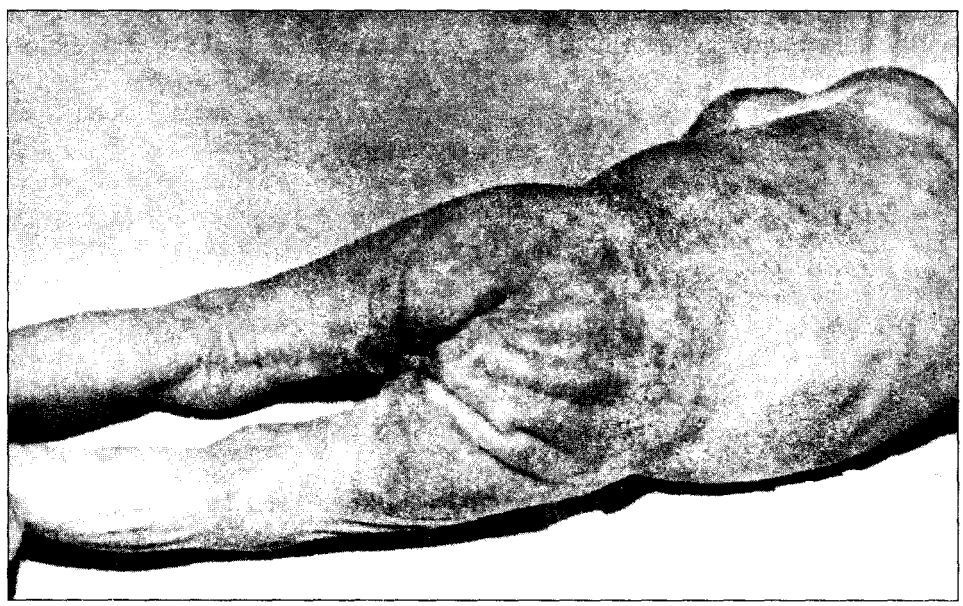


Fig. 7.3. Fese „în pungă de tabac", în MPC gr. III.

Apariţia dentiţiei este un criteriu orientativ, interpretat numai asociat celorlalte criterii, pentru că există mari variaţii individuale în ceea ce priveşte vârsta apariţiei dentiţiei primare şi vârsta de completare a dentiţiei primare.

Alte modificări clinice:

- hipotermia şi bradicardia apărute ca o consecinţă adaptativă a scăderii metabolismului bazal, în cadrul metabolismului de înfometare; apariţia lor reprezintă un criteriu de gravitate;
- reacţia paradoxală la foame (scăderea ponderală disproporţionat de mare în timpul dietei hidrice) se explică prin începerea autofagiei proteinelor mai slab încărcate energetic, după consumarea rezervelor de lipide;
- reacţia paradoxală alimentară (scăderea ponderală la creşterea raţiei alimentare) se explică prin capitalul enzimatic scăzut al mucoasei intestinale, ca urmare a atrofiei vilozitare (evidentă mai ales în cazul scăderii dizaharidazelor). Toleranţa digestivă se reface treptat în cursul tratamentului de recuperare;
- sensibilitatea la post: determină stări de hipoglicemie prin spaţierea meselor (mai ales în cursul nopţii) şi se manifestă prin crize de apnee apărute după postul de noapte, uneori fatale, care ar putea explica moartea subită a sugarilor atrepsici.

Criterii funcţionale

Aprecierea toleranţei digestive în raport cu vârsta cronologică – scăzută, ca urmare a modificărilor structurale şi funcţionale ale tubului digestiv, de aceea conduita dietetică se adaptează, în funcţie de toleranţă, la greutatea copilului şi nu la vârstă (de exemplu, un sugar de 7 luni, cu greutatea de 5 kg, primeşte alimentaţia corespunzătoare unui sugar de 3 luni, cu 5 kg greutate). A nu se uita: *distroficul are vârsta greutăţii.*

Reactivitatea imunologică – scăderea rezistenţei la infecţii se manifestă prin 2 aspecte:

- receptivitate crescută la infecţii;
- reactivitate prăbuşită la infecţii (infecţii grave fără febră, leucocitoză).

Există o interacţiune sinergică malnutriţie-infecţie, malnutriţia crescând sensibilitatea la infecţii, iar infecţia agravând malnutriţia. Infecţia scade apetitul, diminuă absorbţia şi utilizarea principiilor nutritive, creşte catabolismul, iar malnutriţia creşte riscul, durata, frecvenţa, gravitatea infecţiilor, având ca substrat atrofia timico-limfatică, ce determină un răspuns imun redus (atât umoral cât şi celular) la agresiunea infecţioasă.

Dezvoltarea neuropsihică – se urmăresc următoarele elemente: reflexe arhaice, tonusul muscular, postura, motilitatea, dezvoltarea limbajului, afectivitatea, comportamentul social. La copilul mare se iau în consideraţie şi aspectele legate de dezvoltarea intelectuală, atenţie, memorie, abstractizare, precum şi controlul sfincterian.

Criterii biochimice

Se referă la totalitatea investigaţiilor paraclinice capabile să cuantifice deficitul nutriţional.

Investigaţii vizând diagnosticarea infecţiilor (hemogramă, examen sumar de urină, urocultură, coprocultură, hemocultură, examen coproparazitologic, radiografie pulmonară, examen ORL, reactanţi de fază acută).

Determinarea capitalului proteic (determinarea proteinelor serice, electroforeza proteinelor serice, dozare de creatinină urinară, determinarea raportului aminoacizi neesenţiali/aminoacizi esenţiali prin cromatografie, dozarea enzimelor plasmatice – unele scăzute ca urmare a deficitului proteic, altele crescute ca urmare a leziunilor tisulare: transaminaza, hidrolaze).

Constante homeostazice: glicemie, lipidemie, colesterolemie.

Dozări de oligoelemente şi vitamine: Fe seric (anemia din malnutriţie poate fi normo- sau hipocromă, normocitară cu etiologie complexă: carenţa de Fe, acid folic, Cu, infecţii, microhemoragii intestinale, scăderea eritropoetinei), dozări de Zn, Cu, P, K, Ca.

Statusul imunologic:

- imunitatea mediată celular, caracterizată prin: scăderea numărului de limfocite (< 1500 /mm^3), scăderea limfocitelor T, scăderea interferonului, lipsa de răspuns la IDR la tuberculină sau la testul de transformare blastică cu Ag specifice;
- imunitatea mediată umoral: apare hipergamaglobulinemie datorită infecţiilor frecvente şi a reducerii activităţii celulelor T supresoare;
- IgA scăzute explică frecvenţa infecţiilor respiratorii şi digestive (mai ales deficitul de IgA-secretor). Condiţionează tendinţa la generalizare a unor infecţii cu punct de plecare respirator şi digestiv precum şi sensibilizarea la o serie de macromolecule proteice alimentare.
- IgM crescute: infecţii recurente;
- IgG scăzute: malnutriţie proteică gravă.

De asemenea, se notează scăderea complementului, mai ales a fracţiunii C_3, la care contribuie şi reducerea sintezei hepatice. Se corelează cu importanţa deficitului ponderal, alterării biochimice şi cu prezenţa infecţiilor febrile.

Fagocitele, cu rol de barieră împotriva diseminării infecţiei, sunt scăzute ca număr şi au mobilitate redusă. Lizozimul şi pirogenii endogeni, încadraţi în sistemul de apărare imun nespecific, au o activitate scăzută.

Alterările imunologice din malnutriţie sunt reversibile, dar reversibilitatea depinde de vârstă.

Sinteza de anticorpi, după imunizări (DTP, polio, rujeolă) este normală, deci malnutriţia nu reprezintă o contraindicaţie a vaccinărilor, ci chiar o necesitate pentru prevenirea bolilor infecţioase, care pot agrava malnutriţia.

Tratament

Reducerea incidenţei malnutriţiei prin măsuri profilactice reprezintă modalitatea cea mai sigură şi eficientă de tratament. Astfel:

- covârşitoare în prevenirea carenţelor nutriţionale este alimentaţia naturală în primele 4-6 luni de viaţă, ce asigură un aport corespunzător cantitativ şi calitativ, dublat de calităţile imunologice;
- pentru prevenirea abaterilor de la o alimentaţie corectă, o atenţie deosebită trebuie acordată copiilor alimentaţi artificial, privind tipul de lapte adecvat vârstei şi greutăţii, diluţia, zahararea sau îmbogăţirea cu mucilagiu de orez;
- se impun respectarea calendarului imunizărilor şi tratarea corectă a infecţiilor precum şi
- asanarea condiţiilor necorespunzătoare de mediu şi sociale.

Tratamentul formelor uşoare şi medii de MPC trebuie făcut în funcţie de bilanţul nutriţional individual; cele mai multe forme se remit prin corectarea dietei şi suplimentarea raţiei calorice cu 20-30 kcal/kg corp/zi.

În practică, se întâlnesc următoarele situaţii:

În primele 6 luni:

a. alimentaţia naturală insuficientă (hipogalactia maternă); dacă toleranţa digestivă este bună, este indicată alimentaţia mixtă cu preparate de lapte adaptat (Similac – 13%, Humana 1 sau 2 – 14%) sau parţial adaptat (Milumil) sau, la nevoie, cu lapte praf integral (Lacto – 10% sau Lactosan – 10% cu 5% zahăr în mucilagiu de orez 3% până la 2 luni, ulterior lapte praf 13%). Dacă toleranţa digestivă este scăzută iniţial, se pot folosi preparate dietetice speciale cu conţinut scăzut în lactoză (Humana H, Milupa HN_{25}, Morinaga NL_{33}, Nutrilon *low lactose*). Concomitent, se reglează orarul meselor, concentraţia şi tehnica alimentaţiei. Introducerea alimentaţiei artificiale va respecta principiul progresivităţii, diversificarea începând cu făinosul (făină de orez sau zeamil), apoi cu supa de zarzavat.

b. alimentaţia mixtă sau artificială incorectă; se corectează deficitele cantitative ale dietei anterioare în ceea ce priveşte numărul de mese sau diluţia necorespunzătoare.

c. sugar de 5-6 luni nediversificat; se începe diversificarea corect.

După 6 luni: prelungirea incorectă a alimentaţiei exclusiv la sân. Este indicată diversificarea cu alimente corespunzătoare vârstei copilului, în ordinea: făinos cu lapte + 5% zahăr, fructe cu brânză de vaci plus biscuiţi +5% zahăr sau miere, supă de zarzavat cu făinoase, carne cu piure de legume, lapte praf integral cu 5% zahăr în mucilagiu de orez 3% sau lapte adaptat „de continuare".

Tratamentul formelor severe de MPC se parcurge în 3 etape:

Faza iniţială – dominată de dezechilibre circulatorii, hidroelectrolitice, acido-bazice, prezente la internare. Se începe cu echilibrarea hidro-electrolitică şi acido-bazică şi cu tratamentul complicaţiilor infecţioase.

Faza de reparare – dominată de terapie dietetică.

Convalescenţa – urmăreşte restabilirea compoziţiei corporale şi consolidarea vindecării nutriţionale. Recuperarea se realizează printr-un aport proteic şi energetic care să atingă valorile optime (raportat severităţii MPC), capabile să determine accelerarea procesului de creştere după primele 2-3 săptămâni de la iniţierea dietei. Nu este necesară restricţia de lichide, considerându-se că, după ameliorarea toleranţei digestive, alimentaţia *ad libitum* favorizează recuperarea rapidă (a nu se exagera!). Un tratament corect poate conduce la recuperare clinică în 6-8 săptămâni. Criteriile de recuperare constau în creşterea greutăţii şi taliei în raport cu vârsta cronologică. În mod normal, necesarul proteic sub un an este de 1,5 g/kg/zi şi peste un an de 1 g/kg/zi. Din valoarea calorică totală a unei diete normale, proteinele trebuie să asigure 8-10%, lipidele 50%, glucidele 42%.

Raţia proteică necesară recuperării malnutriţiei este de 4-5 g/kg/zi. Se începe cu 1-1,5 grame proteină /kg/zi, crescându-se progresiv în funcţie de acoperirea calorică (alţi autori recomandă începerea direct cu 5 g/kg/zi + 150 kcal/kg/zi, în funcţie de toleranţa digestivă, dacă suportă sau nu zahararea 7 sau 10%, adausul de orez sau lipide). În ultimii ani, se vehiculează noţiunea de nocivitate a regimurilor hiperproteice (peste 6 g/kg/zi) exprimată prin: perturbări metabolice cu hiperamoniemie (solicitare hepatică), nivele crescute ale ureei sanguine, acidoză metabolică sau deshidratare prin dirijarea apei extracelulare către filtrul renal pentru eliminarea încărcăturii osmotice (dacă proteinele ajung la 17% din raţia calorică cu un aport lichid de 150 ml/kg/zi, ureea sanguină poate ajunge la valori de 90 mg%).

Relaţia optimă (Famon, Suskind) între aportul proteic şi caloric este de 35-40 kcal pentru 1 g proteină; nu se începe tratamentul recuperator cu regim hiperproteic dacă nu există toleranţa digestivă capabilă să asigure un aport energetic (din glucide sau lipide), pentru că acesta reprezintă un regim de slăbire, ţinând cont de acţiunea dinamică specifică a proteinelor (pentru digestia proteinelor se consumă calorii).

Pentru înţelegerea principiilor tratamentului dietetic în MPC, este necesară recapitularea câtorva noţiuni clasice.

Digestia şi absorbţia în malnutriţie

Proteinele: se absorb în intestin sub formă de aminoacizi şi peptide mici.

Degradarea peptidelor mari în di- şi tripeptide are loc în marginea în perie, sub efectul peptidazelor din citosolul enterocitului. Aceste forme scindate asigură o absorbţie mai bună a proteinelor decât dacă s-ar administra soluţii de aminoacizi (se dezvoltă competiţie intraluminală între

situsurile de transport, soluţiile de aminoacizi au o osmolaritate foarte mare). *În malnutriţia fără diaree, absorbţia proteinelor este cel mai puţin afectată;* doar în formele severe există un deficit de metabolizare a fenilalaninei, a histidinei şi triptofanului, prin scăderea unor enzime şi depleţia unor vitamine cu rol de coenzimă. Excesul de hidrocarburi inhibă transportul de aminoacizi intestinali. În dietele recuperatoare se recomandă folosirea proteinelor cu valoare biologică înaltă (lapte, carne).

Lipidele: la o dietă normală, acestea asigură 50% din aportul caloric. *În MPC există malabsorbţia lipidelor,* explicată prin următoarele mecanisme:

- diminuarea suprafaţei de absorbţie prin atrofie vilozitară;
- scăderea lipazei pacreatice prin depleţia enzimatică;
- concentraţii inadecvate de acizi biliari necesari solubilizării şi absorbţiei lipidelor.

Din aceste motive, sunt necesare preparate dietetice parţial degresate (au avantajul unei cantităţi scăzute de acizi graşi nesaturaţi). Trigliceridele cu lanţ mediu (MCT) nu se recomandă decât în cazurile cu steatoree; absorbţia lor nu necesită prezenţa lipazei pancreatice, se absorb direct în circulaţia portă.

Dezavantajele MCT:

- nu reprezintă sursă de acizi graşi polinesaturaţi (esenţiali dezvoltării SNC);
- nu sunt metabolizate în organism în acizi graşi esenţiali;
- folosite îndelung pot da fibroză hepatică.

Lipidele, sursă energetică importantă, se introduc iniţial ca ulei vegetal (floarea soarelui, măsline, soia). Prin metabolizare, principiile alimentare au următorul echivalent caloric:

1 g lipide = 9 kcal;
1 g proteine = 4,1 kcal;
1 g glucide = 4,1 kcal.

Lipidele vegetale se introduc după 10-14 zile de la începerea tratamentului (uneori mai devreme, în funcţie de toleranţa digestivă), pornind de la 0,5 g/zi şi crescând până la 1-3% (1 ml ulei = 12 picături – Liprocilul are 50/ml).

Glucidele: *În MPC există malabsorbţia dizaharidelor datorită atrofiei vilozitare,* mai ales a lactozei (lactaza este situată superficial, în marginea „în perie"). Neabsorbită, rămasă în lumenul intestinal, lactoza exercită un puternic efect osmotic, iar la nivelul colonului reprezintă substrat pentru flora microbiană, ducând la procese de fermentaţie, cu apariţia scaunelor acide, spumoase şi a eritemului fesier. În MPC, există o toleranţă „cu prag" la lactoză, diferită de la un copil la altul. Toleranţa la lactoză se câştigă în timpul tratamentului dietetic recuperator, după câteva săptămâni până la 3-4 luni de la începutul dietei. De aceea, după dietele speciale se începe cu lăpturi parţial sau total delactozate (Humana H, Milupa HN_{25}, AL_{110}, Nutrilon *low lactose,* Morinaga NL_{33}).

Glucoza. Absorbţia ei poate fi perturbată în diareile cronice; neabsorbită, prin osmolaritatea pe care o exercită la nivelul tubului digestiv, determină retenţie hidrică intraluminală, cu apariţia diareei apoase. De obicei, este însă bine tolerată şi se recomandă să se folosească concentraţii de maximum 10-15 g/kg/zi.

Fructoza are avantajul absorbţiei pasive la nivelul intestinului subţire, este folosită în locul sau împreună cu glucoza, în concentraţie de maximum 7-8 g/kg/zi. Mierea de albine reprezintă un amestec de glucoză cu fructoză (contraindicată în cazurile cu atopie).

Nevoile de calorii pentru recuperarea malnutriţiei se calculează după formula:

$$\textbf{Nevoi kcal/kg/zi} = \frac{\textbf{120 x Greutatea taliei}}{\textbf{Greutatea actuală}}$$

După Suskie, formula dietetică ideală a repartiţiei principiilor nutritive şi calorice pentru recuperarea malnutriţiei este:

- calorii = 175-200 kcal/kg/zi;
- proteine = 4 g/kg/zi;
- lipide = 9,5 g/kg/zi;
- glucide = 18,3 g/kg/zi;

Aceste raţii calorice crescute se menţin pe perioade scurte de timp (1-2 săptămâni), apoi se recomandă scăderea raţiei calorice la 180-160 kcal/kg/zi. În momentul în care se ajunge la IP = 0,8, sunt suficiente 140-150 kcal/kg/zi (de obicei, apetitul sugarului reglează aceste aporturi).

Tratamentul MPC. MPC severă se tratează numai în spital şi primele secvenţe terapeutice au loc în secţia de terapie intensivă.

Schemele de recuperare a MPC utilizate curent în ţara noastră reprezintă o sinteză între principiile ştiinţifice ale recuperării nutriţionale (expuse anterior) şi posibilităţile tehnice limitate ale majorităţii spitalelor de pediatrie.

După reechilibrarea hidro-electrolitică şi acido-bazică (utilizând principiile expuse în cap. 11) precum şi după tratamentul viguros al infecţiilor asociate (întotdeauna prezente), atunci când problema supravieţuirii a fost rezolvată, se pune problema tratamentului recuperator al MPC. Există o adevărată „prăpastie" între necesarul proteic şi caloric şi posibilităţile de digestie/absorbţie ale principiilor nutritive pe cale enterală. În primele zile, se poate utiliza doar alimentaţia parenterală, cu condiţia să poată fi condusă competent şi riguros concordant cu regulile acestei tehnici greu de aplicat în practică. În ţara noastră, este rareori utilizată tehnica nutriţiei enterale pe sondă cu debit constant, care presupune utilizarea de soluţii speciale hipercalorice şi hiperproteice, scumpe şi greu de procurat încă.

În practică, tentativele de alimentare orală se iniţiază cât mai precoce, cu preparate dietetice de tipul dietei elementale (Pepti Junior) sau hidrolizat de cazeină

(Nutramigen, Progestemil), care respectă deficienţele funcţionale digestive ale sugarului atrepsic. Se păstrează în paralel un aport parenteral de glucide, hidrolizat proteic sau plasmă, eventual soluţii de lipide (Lipofundin) care să crească aportul proteic şi caloric. Preparatele dietetice administrate pe cale orală trebuie să nu conţină lactoză, lipidele să fie sub formă de trigliceride cu lanţuri medii, iar ca sursă de proteine se acceptă laptele, soia, hidrolizatul de cazeină. În multe cazuri, această conduită dietetică este salutară, dacă se tratează concomitent infecţiile, hipoproteinemia, anemia, carenţele plurivitaminice. Există însă situaţii clinice în care această formulă dietetică nu dă satisfacţie, diareea continuă şi nu se obţine rezultatul scontat. În această eventualitate limită, există în ţara noastră experienţa unor *diete controlate* care, administrate doar la începutul tratamentului recuperator, s-au soldat cu rezultate bune. Această dietă asigură iniţial numai aport proteic (sursa: carne sau brânză de vacă) şi aport caloric şi hidric. Aportul caloric este asigurat prin glucoză sau fructoză, iar lichidul în care se face resuspendarea proteinelor şi glucidelor menţionate este supa de morcov 30-50% sau mucilagiul de orez. Cantităţile administrate oral se calculează astfel:

Cantitate de lichide: supă de morcov 150-200 ml/kg (nedepăşind 1000 ml/zi), adică nevoia de lichide pentru vârstă. Ca alternativă, se poate recomanda mucilagiu de orez în acelaşi volum;

Glucidele: glucoză în concentraţie de 5%, 7%, 10% şi chiar 15%, asigurând un necesar caloric de 35-40 kcal pentru 1 g de proteină;

Proteinele: se obţin din carne mixată (100 g carne de vacă = 20 g proteine, 100 g carne de pui = 17 g proteine). Cantitatea de proteine se creşte progresiv, până la obţinerea unui necesar de 4 g/kg/zi.

Astfel, un sugar atrepsic în vârstă de 8 luni şi cu o greutate de 5 kg va primi zilnic 1000 ml supă de morcov 30-50% + 100 g carne mixată + 100-150 g glucoză. Această cantitate de alimente va fi divizată în 7 mese egale. Deşi în vârstă de 8 luni, sugarul cu MPC nu necesită alimentaţie „variată". Calculul caloriilor pentru exemplul dat: 10 ml supă morcov = 220 kcal, 100 g carne (20 g proteine) = 80 kcal, 100 g glucoză = 400 kcal. Se realizează astfel un total de 700 kcal, adică 140 kcal/kg. Adausul de lipide (ulei) completează necesarul caloric. Se obţine normalizarea scaunelor şi la sfârşitul primei săptămâni se poate adăuga ulei vegetal 0,5-1 ml pentru întreaga cantitate de alimente. Cantitatea de ulei va fi crescută progresiv, până la 3-4 ml/zi. Acest regim carenţat nu poate fi administrat în exclusivitate timp îndelungat. După 10-15 zile se vor face treptat următoarele modificări: una, apoi două mese se înlocuiesc cu orez pasat cu brânză de vaci şi 5-10% glucoză. După 10 zile este posibil ca o nouă masă să fie înlocuită progresiv cu un preparat dietetic de lapte delactozat din grupul formulelor de lapte, soia, hidrolizat de cazeină sau dietă elementală. După 4-6 săptămâni, sugarul, care a început între timp să crească, primeşte deja 2-3 mese de lapte dietetic, 2 mese de orez pasat cu brânză de vaci şi o supă de morcov cu carne mixată. Masa de prânz poate fi îmbogăţită cu 1/2 gălbenuş de ou fiert, după 3-4 săptămâni de la debutul tratamentului, dar administrarea unor făinuri care conţin gluten este prudent să fie amânată până la recuperarea totală. Deoarece toleranţa la zaharoză se redobândeşte înaintea toleranţei la lactoză, se va tatona, în săptămâna a 3-a sau a 4-a, înlocuirea glucozei cu zahăr. Restabilirea toleranţei la lactoză necesită uneori un timp îndelungat (3-4 luni), până ce copilul va putea primi un preparat de lapte adaptat vârstei, dar sunt cazuri în care intoleranţa la lactoză se prelungeşte până după vârsta de un an.

Criterii de urmărire a recuperării nutriţionale:

- normalizarea aspectului scaunelor (cantitate sub 100-150 g/zi);
- curba ponderală se reia lent după 2-3 săptămâni de la refacerea toleranţei digestive şi atingerea valorii optime a raţiei calorice şi proteice (la începutul tratamentului dietetic este posibilă o scădere a curbei ponderale, datorită refacerii echilibrului hidroelectrolitic, cu dispariţia edemelor);
- se vor evita posturile prelungite (risc de hipoglicemie);
- redresare imunitară după 25-30 zile de la iniţierea terapiei dietetice;
- normalizarea histochimică a mucoasei intestinale după 3-4 luni.

Prognosticul depinde de vârsta de instalare, marasmul la sugar având un prognostic bun (1-2% mortalitate), în timp ce la copilul mare prognosticul este mai rezervat.

RAHITISMUL CARENŢIAL (COMUN)

Definiţie: Rahitismul carenţial (comun) este o boală metabolică generală, caracterizată printr-o tulburare de mineralizare a osului, apărută în perioada de creştere, în condiţiile carenţei de vitamina D. Descris în urmă cu 300 de ani de Ambroise Paré, rahitismul a fost denumit iniţial „morbus anglicus". Tratamentul corect cu adaus medicamentos de vitamina D a fost iniţiat în urmă cu 50 de ani.

Cauza directă (imediată) a rahitismului carenţial (comun) este carenţa dietetică de vitamina D, deşi pentru mulţi autori această afirmaţie constituie o hipersimplificare a problemei. Carenţa de vitamina D trebuie corelată cu regimul de expunere la razele ultraviolete, cu raportul Ca/P din alimentaţie, care influenţează absorbţia calciului, precum şi cu factori predispozanţi genetici.

Vitamina D este alcătuită dintr-un grup de 10 compuşi, dintre care interesează doar doi şi anume:

1. Vitamina D_2 (calciferol sau ergosterol iradiat), care se găseşte în cantităţi mici în unele alimente de origine

vegetală şi în cantitate mare în ficatul unor peşti (cod), reprezentând sursa dietetică şi terapeutică de vitamina D.

2. Vitamina D_3 (colecalciferol – după activarea fotochimică a calciferolului), sintetizată la nivelul dermului, prin iradierea cu raze ultraviolete a precursorului său 7-dehidrocolesterol. Se găseşte şi sub formă sintetică, folosită ca sursă terapeutică de vitamina D.

Metabolismul vitaminei D. Absorbţia vitaminei D din sursele alimentare se face la nivelul intestinului subţire, în prezenţa acizilor biliari (vitamină liposolubilă). De aici este transportată de o α_2-globulină specifică la ficat, unde suferă un proces de hidroxilare sub acţiunea unei hidrolaze hepatice. Rezultă un metabolit activ – 25(OH)D_3 (25-hidroxicolecalciferol), cu acţiune antirahitică. În rinichi are loc o a doua hidroxilare. Derivatul 25(OH) vitamina D_3 este hidroxilat în poziţia 1, rezultând 1,25 dihidroxi-vitamina D_3 (1,25 $(OH)_2$ colecalciferol). Acest metabolit dispune de o activitate biologică de 10-100 ori mai mare decât a vitaminelor D (D_2 sau D_3) şi acţionează la nivelul organelor ţintă, crescând absorbţia intestinală a calciului, reabsorbţia P şi Ca la nivelul tubilor renali şi mineralizarea ţesutului osteoid. În lanţul acestor transformări biologice apar şi alte derivate, cum ar fi 24, 25 $(OH)_2$ vitamina D, despre care se credea că are rol antirahitic, azi unii autori susţinând că este un produs inactiv. Metabolismul vitaminei D depinde de factori genetici (numărul receptorilor pentru vitamina D) sau de factori de mediu. De exemplu, medicaţia anticonvulsivantă şi corticoterapia stimulează catabolismul hepatic al 25 (OH) vitaminei D , crescând relativ nevoile în vitamina D ale subiecţilor trataţi cu aceste medicamente.

Dozarea vitaminei D se face în unităţi internaţionale (UI) şi miligrame (mg):

40 UI = 10 μg; 40.000 UI = 1 mg

Nevoia zilnică de vitamina D este de 400-800 UI, cu o medie de 500 UI/zi, indiferent de vârstă, dar variind în funcţie de ritmul de creştere, regimul de însorire şi de un factor individual (condiţionat genetic) incomplet identificat, dar acceptat de toţi autorii.

Sursele de vitamina D sunt de două tipuri:

1. Transformarea provitaminei D din piele, sub acţiunea razelor ultraviolete (296-310 nm). Aceasta depinde de vârstă, pigmentarea constituţională, suprafaţa de tegument expusă, anotimp, latitudine. Trebuie subliniat că razele ultraviolete nu pătrund prin sticla obişnuită a geamurilor iar pielea hiperpigmentată, ecranând razele ultraviolete, constituie un factor favorizant pentru apariţia rahitismului.

2. Surse alimentare: alimentele de origine vegetală sunt destul de sărace în această vitamină, iar dintre alimentele de origine animală, în care se găseşte vitamina D, se pot cita: ficatul de viţel, gălbenuşul de ou, ficatul unor soiuri de peşti. A fost foarte populară untura de peşte, provenită din ficatul de cod, ca sursă de vitamina D. Laptele, alimentul de bază al sugarului, este în mod notoriu o sursă foarte săracă în vitamina D. Laptele de vacă asigură 10-40 UI/litru (mult sub necesarul vitaminic) şi, deşi conţine o cantitate mare de calciu şi fosfor, aceste elemente se află într-un raport neadecvat, care nu le asigură o bună absorbţie şi utilizare. Formulele pentru sugari (lapte adaptat) sunt îmbogăţite în vitamina D, pentru a corecta această deficienţă. Laptele de femeie are acţiune antirahitică evidentă, nejustificată de conţinutul în vitamina D liposolubilă (15,7-50 UI/l). S-a demonstrat, în ultimii 20 de ani, că laptele acesta dispune în schimb de 850 UI/l sulfat hidrosolubil de vitamina D_3, astfel că un litru de lapte de mamă asigură 865 UI/l vitamina D. În plus, laptele matern conţine 7 g% lactoză, care permite o mai bună absorbţie a vitaminei D. Deşi este mai sărac în calciu şi fosfor decât laptele de vacă, acestea se găsesc într-un raport considerat optim (Ca/P = 1,7). În ansamblu, promovarea alimentaţiei naturale asigură un aport adecvat de minerale, dar nu şi de vitamina D, de aceea sugarii alimentaţi natural trebuie să primească un supliment de vitamina D.

Nivelul de vitamina D din serul mamei condiţionează cantitatea de vitamina D din laptele matern, dar rahitismul nu poate fi prevenit fără suplimentarea aportului de vitamina D la sugar.

Etiologia rahitismului recunoaşte ca *factor determinant* un aport endogen şi exogen de vitamina D care nu este conform cu necesităţile sugarului, aceasta fiind posibil datorită surselor alimentare sărace în vitamina D la această vârstă şi unei expuneri insuficientă la soare (în special în anotimpul rece, în condiţiile climatului ţării noastre).

Factori favorizanţi

Vârsta. Rahitismul este o boală a perioadei de creştere, având incidenţa maximă între 3 şi 6 luni; există şi forme mai tardive, întâlnite până la 2 ani.

Prematuritatea constituie un factor favorizant. Chiar dacă aportul de vitamina D se suplimentează corect şi nivelul seric de 1,25 hidroxicolecalciferol este normal, rahitismul se instalează la foştii prematuri, sugerând intervenţia unor factori asociaţi.

Regimul de însorire: anotimpul rece, clima temperată nu permit o transformare eficientă a provitaminei D din piele într-un metabolit activ, cu acţiune antirahitică.

Sindroamele de malabsorbţie – indiferent de etiologie, interferă absorbţia lipidelor şi afectează astfel absorbţia vitaminei D şi a calciului la nivelul tubului digestiv, favorizând apariţia rahitismului.

Insuficienţa renală cronică: suferinţa renală cronică tulbură activitatea hidroxilazelor care induc formarea metaboliţilor activi de vitamina D de origine renală.

Corticoterapia îndelungată, alterând matricea proteică a osului şi absorbţia intestinală a calciului, constituie un factor favorizant pentru apariţia rahitismului.

Copiii cu *epilepsie*, supuşi unui tratament cu fenobarbital sau fenitoin, fac demineralizări osoase rahitice, în

ciuda unui aport adecvat de vitamina D. Scade nivelul seric al 25 $(OH)D_3$. Aceasta pentru că medicamentele anticonvulsivante stimulează activitatea enzimei hepatice citocrom P-450-hidroxilază, care transformă $25(04)D_3$ într-un metabolit inactiv.

Copiii cu *atrezie biliară extrahepatică* dezvoltă rahitism, deoarece absenţa sărurilor biliare împiedică absorbţia intestinală optimă a vitaminei D.

Rahitismul din *acidozele renale tubulare distale* se explică prin faptul că o mare parte din carbonatul de calciu din os este utilizat ca tampon pentru neutralizarea acidozei metabolice, care rezultă din eliminarea excesivă a ionului bicarbonic la nivelul tubului renal distal.

Vitamina D şi dezvoltarea masei osoase

Vitamina D joacă un rol crucial în metabolismul cartilajului şi osului în perioada de creştere postnatală. În afară de rolul ei binecunoscut de creştere a absorbţiei de Ca şi P la nivelul intestinului şi de stimulare a reabsorbţiei tubulare renale, pentru a economisi aceşti ioni, vitamina D intervine în diferenţierea osteoclaştilor tineri (şi indirect în activarea osteoclaştilor maturi), favorizând mobilizarea Ca şi P din matricea mineralizată a osului. Se realizează o mineralizare osoasă optimă a matricei osoase nou formate în timpul procesului de creştere. Vitamina D intervine în diferenţierea condrocitelor, care reglează producţia tipului II de colagen şi interferă cu maturarea fenotipică a osteoblaştilor. Se remarcă efectul complex al vitaminci D, nu numai asupra metabolismului mineral, ci şi asupra activităţii celulelor osoase. Criteriile moderne unice de „declarare" a deficitului de vitamina D stabilesc pentru ser valoarea de 12 ng/ml (300 nmol/l) pentru concentraţia de 25 (OH) calciferol la sugar şi de 3 ng/ml (7,5 nmol/l) la adolescenţi. Peste aceste valori, nu există alterări clare ale valorilor Ca, P şi ale hormonului paratiroidian şi nu există indicaţie de administrare a vitaminei D în doze curative. Deşi rahitismul se caracterizează prin osteopenie, dispariţia acestui semn nu este utilizată ca indicator al eficienţei terapeutice a vitaminei D administrate sugarului rahitic.

Descoperirea unor receptori specifici pentru vitamina D (1,25 dihidroxi-vitamina D) notaţi ca VDR (*vitamine-D-receptor)*, a căror prezenţă în os este condiţionată genetic, a lărgit aria interpretativă a deficitului de vitamina D şi oferă, în sfârşit, o explicaţie plauzibilă pentru gradele variate de severitate a rahitismului, observate la indivizi diferiţi, supuşi aceleiaşi carenţe de aport. Există un mare polimorfism genotipic al VDR. „Modelul" genotipului VDR se pare că influenţează densitatea osoasă la *femei după menopauză*. Prezenţa acestor receptori aruncă o lumină nouă asupra relaţiei dintre factorii genetici şi cei de mediu (aportul alimentar de calciu) în determinarea compoziţiei minerale a osului. Efectul suplimentării dietetice cu calciu este modulat de interacţiunea cu factorul genetic (VDR). Factorul genetic condiţionează 70-80% din densitatea osoasă maximă a individului (atinsă la vârsta de 25-30 de ani).

Receptorii pentru vitamina D (VDR), descrişi în anul 1994, au o densitate determinată genetic. Variaţia în minus a numărului de receptori afectează abilitatea de a lega vitamina D. S-a demonstrat existenţa unui polimorfism extrem în genotipul receptorilor pentru vitamina D, care poate fi determinat prin PCR (*polymerase chain reaction*) sau cu endonucleaze de restricţie (Apal, Bsml, Tagl). Genotipul receptorilor de vitamina D este următorul: AA, aa, BB, bb, TT, tt. Interacţiunea dintre genotipul receptorilor pentru vitamina D, absorbţia de calciu şi nivelul calciului din dietă este certă. Adaptarea la nivelul scăzut de calciu constă în creşterea metabolitului activ 1,25 dihidroxi-vitamina D, care creşte direct absorbţia intestinală de calciu, favorizează conservarea urinară a calciului, scade secreţia de parathormon şi creşte diferenţierea precursorilor osteoblaştilor şi osteoclaştilor. Dacă nivelul calciului din alimentaţie nu este optim, fenotipul bb absoarbe mai bine calciul din dietă decât fenotipul BB. Genotipul receptorilor pentru vitamina D este în relaţie cu densitatea osoasă. Este admis în toate studiile că 70% din densitatea osoasă de la orice vârstă este predeterminată genetic şi chiar s-a emis următorul paradox: „osteoporoza senilă este o boală pediatrică, deoarece masa osoasă diagnosticată în copilărie constituie un element de predicţie pentru osteoporoza tardivă (variaţia alelică este identică de-a lungul vieţii)".

Mecanismul de acţiune a vitaminei D

Vitamina D intervine în principal asupra metabolismului fosfo-calcic, având trei organe ţintă (principale), unde îşi exercită acţiunea, şi anume: intestinul, tubul renal şi osul (organul specializat).

Intestin: creşte absorbţia intestinală a calciului (independent de PTH); creşte permeabilitatea celulelor lumenului intestinal pentru calciu. În acest sens, stimulează o proteină transportoare de calciu, concentrată în marginea în perie a celulelor intestinale.

Rinichi: creşte reabsorbţia tubulară a fosforului (reabsorbţia fosfaţilor), având la acest nivel acţiune antagonistă cu PTH. Creşte, de asemenea, reabsorbţia tubulară a aminoacizilor.

Os: stimulează mineralizarea ţesutului osteoid şi depunerea de calciu şi fosfor, sub forma cristalelor de hidroxiapatită. Acţiunea vitaminei D este parţial antagonistă cu PTH, la nivelul osului. Se acceptă că metaboliţii activi ai vitaminei D au o acţiune complexă pe os, referitor la mineralizarea matricei şi mai ales în activarea celulelor implicate în formarea osului. Vitamina D favorizează mineralizarea osului în creştere, crescând oferta de calciu în apropierea cartilajelor de creştere şi a osului nou format (prin îmbunătăţirea absorbţiei intestinale a calciului şi stimularea resorbţiei osoase, induse de diferenţierea osteoclaştilor tineri şi activarea

osteoclaştilor maturi). Asupra celulelor osoase, vitamina D are acţiune duală, deoarece concomitent cu activarea osteoclaştilor are şi efecte de modulare şi diferenţiere a maturării osteoblaştilor. Prin efecte directe şi indirecte, vitamina D creşte în final mineralizarea osului (inhibă sinteza de PTH, efect care limitează resorbţia osoasă), şi stimulează osteoinducţia.

Fiziopatologia rahitismului

Carenţa endogenă sau exogenă de vitamina D are ca efect scăderea absorbţiei de calciu la nivelul intestinului şi tendinţa de hipocalcemie. Calcemia este însă o constantă homeostatică strict reglată şi, prin mecanism de *„feed-back"*, intervin măsuri de „corectare", pentru menţinerea ei la nivel constant. Intră în joc hormonul paratiroidian (PTH), instalându-se un *hiperparatiroidism reacţional*. Spre deosebire de majoritatea glandelor endocrine, a căror secreţie este supervizată de hipofiză, secreţia de PTH depinde de nivelul calciului seric, paratiroidele comportându-se ca un *calciostat* pentru menţinerea homeostaziei calcice.

Parathormonul (PTH) acţionează la aceleaşi niveluri ca şi vitamina D, cu care are acţiuni sinergice sau antagoniste. Astfel, la nivelul intestinului, parathormonul simulează absorbţia calciului (acţiune sinergică), în contrast cu tubul renal, unde acţionează antagonic (scade reabsorbţia de fosfor, crescând fosfaturia şi, deci, favorizând hipofosfatemia). În privinţa acţiunii asupra ionului de calciu, parathormonul îl economiseşte la nivel renal, crescând reabsorbţia calciului şi reducând calciuria la zero. Acţiunea antagonică PTH/vitamina D este foarte evidentă la nivelul osului unde, pentru menţinerea homeostaziei calcice, PTH scoate calciul din os, acţionând atât pe compartimentul mineral, pe trama organică (depolimerizând substanţa fundamentală), cât mai ales la nivel celular, unde stimulează atât activităţile osteoclastelor (favorizând scoaterea calciului din os) cât şi activitatea osteoblastelor (ceea ce explică creşterea nivelului seric al fosfatazelor alcaline şi al osteocalcinei, sintetizate în dezvoltarea exuberantă a osteoblastelor).

Întreaga fiziopatologie a rahitismului trebuie înţeleasă prin prisma acestui hiperparatiroidism reacţional, care guvernează tabloul biologic al rahitismului, peste care se suprapune. Ca efect al carenţei de vitamina D şi al hiperparatiroidismului reacţional, osul rahitic suferă următoarele alterări:

1. Insuficienta mineralizare a matricei cartilaginoase.
2. Formarea exuberantă a ţesutului osteoid, care nu se mai mineralizează, în absenţa vitaminei D.
3. Ţesutul osteoid exuberant şi matricea osoasă insuficient mineralizată nu au suficientă duritate şi oasele se îndoaie sub greutatea corpului. Osul îşi pierde rigiditatea, extremităţile distale se lăţesc şi, în formele grave de boală, pot apărea fracturi.

Tabloul clinic şi paraclinic

Manifestările clinice descrise în cărţile clasice de pediatrie nu se mai întâlnesc cu frecvenţa şi severitatea caracteristice perioadei în care profilaxia rahitismului nu constituia o preocupare a pediatriei. Formele grave de rahitism au devenit excepţionale. Tabloul clinic sugestiv se reduce la craniotabes rahitic (înmuierea oaselor craniului, în special parieto-occipital). Sub acţiunea unei presiuni executate de degetele examinatorului, acestea „se înfundă" ca o minge de ping-pong. Craniotabesul rahitic se instalează după vârsta de 2-3 luni (înaintea acestei vârste se poate considera „fiziologic"). Se mai descriu bose frontale, frunte „olimpiană", plagicefalie (fig. 7.4.), fontanela anterioară mai mare decât normal, cu margini înmuiate şi transpiraţii abundente ale extremităţii cefalice.

Toracele rahitic se caracterizează prin prezenţa mătăniilor costale (proeminenţa extremităţilor coastelor la nivelul joncţiunii condrocostale, datorată dezvoltării excesive a ţesutului osteoid), precum şi a şanţului submamar (şanţul Harrison), rezultat prin retracţia toracică la nivelul de inserţie a diafragmului, contracţia acestui important muşchi respirator exercitată asupra coastelor demineralizate determinând o modificare permanentă a cutiei toracice, care are „baza evazată" (fig. 7.5.).

Membrele superioare prezintă „brăţări rahitice" (îngroşări ale extremităţii distale a radiusului, ca o consecinţă a dezvoltării ţesutului osteoid demineralizat). (fig. 7.6.)

Aceste modificări pot fi obiectivate radiologic, radiografia de pumn demonstrând leziunile rahitice. Membrele inferioare (în special la copilul care se ridică şi merge) prezintă modificări de formă apărute din cauza lipsei de fermitate a oaselor, insuficient mineralizate. Gambele au curburi în ( ) (*genu varus*) sau în X (*genu valgus*). În fine, în descrierea rahitismului florid se vorbeşte de hipotonie musculară, întârziere în erupţia

Fig. 7.4. Rahitism florid, prin carenţă de vitamina D, la un fost prematur.

Fig. 7.5. Rahitism florid. Torace cu baza evazată.

Fig. 7.6. „Brăţări" rahitice, prin îngroşarea extremităţii distale a radiusului datorită dezvoltării ţesutului osteoid nemineralizat.

dinţilor şi tulburări de mineralizare a dentiţiei primare, despre o rezistenţă mai redusă la infecţii, posibila asociere a unei anemii carenţiale precum şi de noţiunea de *pulmon rahitic*. S-a convenit să se denumească pulmon rahitic ansamblul modificărilor anatomice şi funcţionale legate de rahitism, care agravează dispneea afecţiunilor respiratorii, consecinţe ale intricării factorului infecţios şi rahitic. Rahitismul intervine în special mecanic, alterând dinamica respiratorie. Factorul osos (ramolirea extremă a arcurilor costale şi dezvoltarea enormă a mătăniilor costale) ca şi factorul muscular (hipotonia musculară rahitică) intervin şi tulbură cinetica respiratorie. La aceasta se adaugă bronhomalacia rahitică şi scăderea rezistenţei la infecţii (condiţionată de scăderea fagocitozei din rahitism). Toţi aceşti factori influenţează negativ evoluţia şi prognosticul bolilor infecţioase respiratorii care evoluează la sugarul din al doilea semestru de viaţă, cu rahitism carenţial grav.

Modificări paraclinice. *Calcemia* (valori normale 9-11 mg%), are valori nemodificate (consecinţa intervenţiei hormonului paratiroidian) sau este scăzută dacă există depleţie calcică severă la nivelul osului. *Fosfatemia* (valori normale 4,5-6,5 mg%) scade remarcabil, de obicei sub 3 mg% (consecinţa acţiunii PTH pe tubii renali), în timp ce fosfatazele alcaline serice (normal 5-15 U Bodanski sau 200 UI/dl), enzime secretate de osteoblaşti, cresc dramatic. Determinarea radioimună a PTH (valori normale: 4-8 mg/ml) obiectivează reacţia hiperparatiroidiană secundară. Prin metode radioimune se poate determina şi nivelul seric al 25-(OH) calciferolului, singura modificare obiectivă care pledează sigur pentru diagnosticul de rahitism florid, dar această determinare nu se poate face curent nicăieri în lume, având un preţ prohibitiv. Valorile serice normale la sugar ale acestui metabolit activ al vitaminei D (scăzute în rahitism sub 12 ng/ml sau 30 nmol/l) sunt de 17,5 + 1,9 ng/ml.

Biochimia urinii în rahitismul florid este consecinţa exclusivă a acestui hiperparatiroidism reacţional şi constă din hiperfosfaturie, hiperaminoacidurie şi absenţa eliminării calciului în urină (reacţia calitativă Sulcowitch negativă).

Modificările radiologice osoase se datoresc tulburării osificării encondrale a cartilajelor de creştere. Din cauza hipovitaminozei, calcifierea ţesutului cartilaginos este insuficientă. Capilarele invadează cartilajul, conferindu-i un aspect franjurat la limita diafizo-epifizară (poate fi obiectivat radiologic). Zonele de cartilaj de la nivelul cartilajelor de creştere sunt lăţite, au o deformare „în cupă", cu franjurarea liniei metafizo-epifizare şi întârzierea de osificare a nucleilor. Diafiza oaselor lungi şi coastele sunt slab mineralizate (radiotransparente) şi, adesea, se vizualizează traiecte de fractură (fig. 7.7.–7.11.).

Diagnosticul diferenţial

Un sugar alimentat corect, care a primit cu regularitate profilaxia standard cu vitamina D, este improbabil să dezvolte rahitism carenţial. Cea mai frecventă eroare constă în etichetarea drept rahitism florid a unor deformări osoase neasociate cu sindrom biologic-umoral sau cu modificări radiologice caracteristice rahitismului. Schemele de tratament curativ al rahitismului florid se utilizează cu prea mare uşurinţă, fără o documentare adecvată, crescând nejustificat riscul de supradozare de vitamina D.

Craniotabesul rahitic va trebui diferenţiat de craniotabesul fiziologic, de cel din hidrocefalia incipientă sau din *osteogenesis imperfecta*. Modificările toracice rahitice

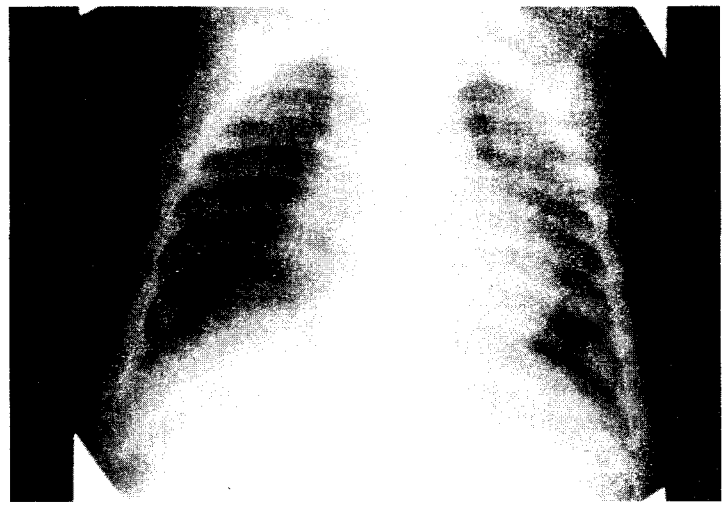


Fig. 7.7. Radiografie toracică. Mătănii costale, coaste demineralizate.

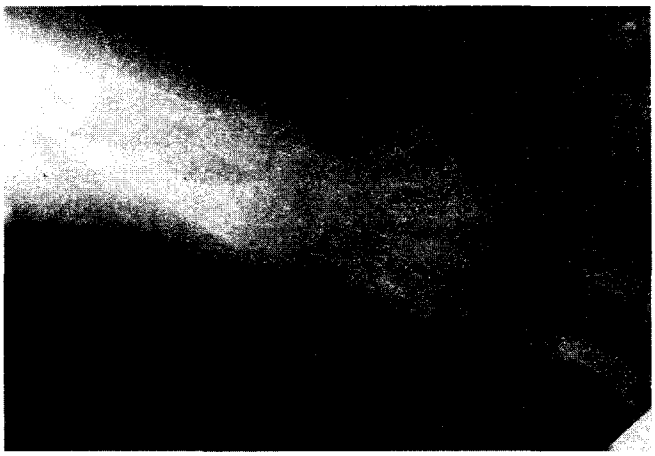


Fig. 7.8. Radiografie de pumn. Deformarea „în cupă" a extremităţii distale a oaselor antebraţului. Dezvoltarea exuberantă a ţesutului osteoid. Nucleii de osificare abia vizibili.

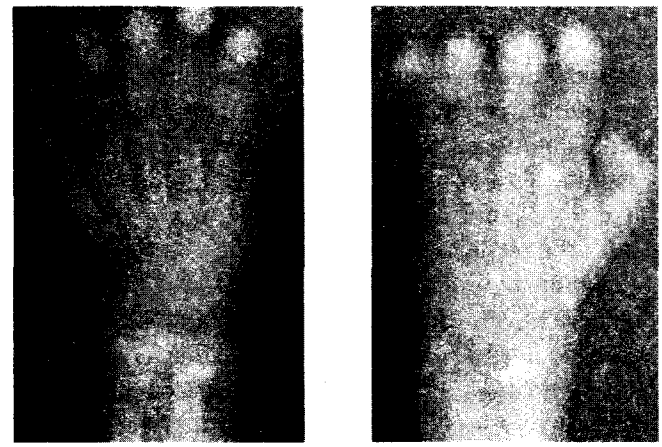


Fig. 7.9. Radiografie de pumn. Deformarea „în cupă" a extremităţii distale, cu tendinţă la osificare parţială, după administrare de vitamina D.

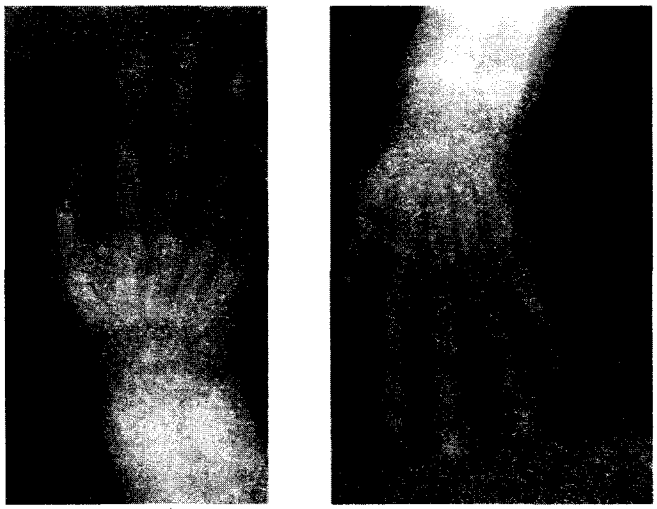


Fig. 7.10. Radiografie de pumn. Acelaşi caz. După administrarea de vitamina D, procesul de vindecare a rahitismului continuă, nucleii de osificare sunt bine vizibili.

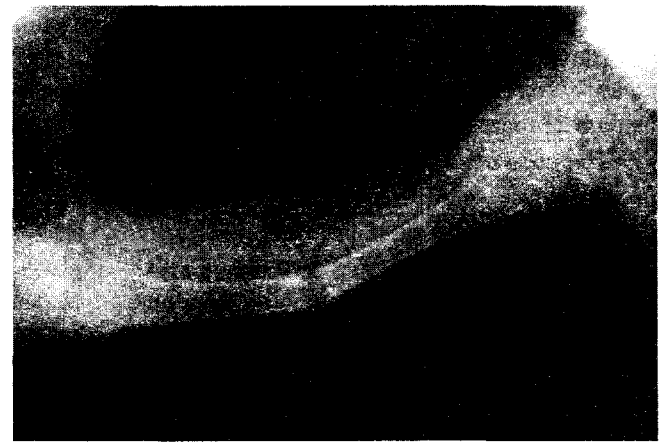


Fig. 7.11. Fractura tibiei într-un caz de rahitism florid. Deformarea în cupă a extremităţii distale a tibiei, cu importante tulburări de osificare, la un copil cu rahitism tardiv.

trebuie diferenţiate de condrodistrofie, sternul înfundat congenital (*pectus excavatum*) are, cel mai adesea, caracter familial cu transmitere autozomal dominantă, iar „cifoza rahitică" trebuie diferenţiată de cea din mucopolizaharidoză (boala Morquio). În fine, modificările rahitice de la nivelul gambelor s-ar putea datora *tibiei vara* familiale (boala Blount) sau rahitismului hipofosfatemic familial, cu transmitere X-linkată.

Profilaxia rahitismului

Este obligatorie şi, în măsura în care nu se aplică cu conştiinciozitate, existenţa cazurilor de rahitism trebuie interpretată ca o patologie iatrogenă. Profilaxia antenatală presupune administrarea calciului şi vitaminei D (oral) femeii gravide, în special în ultimele luni de sarcină, şi evitarea naşterilor premature.

Profilaxia postnatală se face eficient, asigurând expunerea la soare a copilului în anotimpul însorit, prin promovarea alimentaţiei naturale şi, mai ales, prin administrarea medicamentoasă a vitaminei D, care să supleeze carenţele alimentare de vitamină. Profilaxia medicamentoasă a rahitismului este obligatorie în condiţiile ţării noastre şi se adresează tuturor copiilor între 0-12 luni. Există două scheme de tratament profilactic recomandate şi acceptate:

Administrarea zilnică de doze orale, fracţionate (egale cu nevoia zilnică de vitamina D). Se începe de la vârsta de 7 zile şi se administrează zilnic, până la 18 luni, 400-800 UI/zi. Preparatele de vitamina D pentru, administrarea orală (Sterogyl–Hoechst, Vigantol-oil – Merck, Vigantoletten 500-1000 – Merck) sunt dozate la 500 UI/picătură/tabletă, astfel că doza recomandată este de 1-2 picături/zi (sugar). Se consideră că pentru o profilaxie eficace sunt suficiente 1-2 picături/zi (500-1000 UI) din preparatele de vitamină pentru administrare orală. Această tehnică a profilaxiei rahitismului este considerată cea mai fiziologică, deoarece nu supune organismul la un efort de metabolizare „în salturi" şi evită supradozajul. Pentru eficacitatea profilaxiei sunt necesare colaborarea şi complianţa familiei, ceea ce, în condiţiile de educaţie sanitară din ţara noastră, nu se poate asigura în toate cazurile.

Administrarea periodică de doze depozit (stoss) per os sau intramuscular. Trebuie să devină o practică de excepţie, rezervată doar populaţiei marginalizate sau familiilor necooperante. Se recomandă ca prima doză, de 200.000 UI D_3, să fie administrată în maternitate, iar restul la interval de 6-8 săptămâni, totalizând 1.200.000 UI în primul an de viaţă, doză considerată antirahitică eficientă pentru majoritatea copiilor. Deşi, teoretic, doza de 200.000 UI de vitamina D ar asigura cantitatea necesară până la vârsta de 6 luni, în practică s-a dovedit că aceasta acoperă nevoile numai pentru 2 luni. Doza minimă eficace este variabilă şi depinde mult de un factor individual, de ritmul de creştere, asocierea sau nu a profilaxiei şi de existenţa altor factori favorizanţi. Adausul de calciu se impune numai la prematuri sau la copiii care primesc sub 400 ml lapte/zi, doza recomandată fiind de 50 mg/kg/zi calciu elemental (500 mg gluconat de calciu = 1 fiolă gluconat de Ca 10%).

Se va avea în vedere că formulele de lapte sunt îmbogăţite cu vitamina D, de obicei cu 325-400 UI/litru de lapte reconstituit (nevoile medii ale sugarului). Părerile sunt împărţite, dar majoritatea pediatrilor din ţara noastră împărtăşesc ideea aplicării profilaxiei rahitismului, indiferent de felul alimentaţiei (ceea ce recomandă şi şcoala daneză). Atitudinea comună este administrarea de 800.000-1.200.000 UI ca doză totală anuală, în prize fracţionate, la interval de 6-8 săptămâni. Preparatele medicamentoase de vitamina D_2 sau D_3 au aceeaşi eficienţă antirahitică, deoarece ambele au activitate biologică doar după metabolizare în produşi activi, cu precizarea că, pentru preparatele cu administrare orală, vitamina D_3 este hidrodispersabilă şi dispune de o absorbţie mai rapidă. Deşi, teoretic, expunerea la raze ultraviolete naturale sau artificiale este dovedită a avea efect antirahitic, în practică se preferă administrarea medicamentoasă de vitamina D. În condiţiile climatului temperat, circa 6 luni pe an nu este posibilă expunerea adecvată la lumina soarelui!

Tratamentul curativ al rahitismului

Se recomandă sugarului cu semne clinice, radiologice şi biologice de rahitism florid. Numai semne clinice osoase de rahitism şi anamneza pozitivă din care să reiasă că sugarul a primit deja doze profilactice de vitamina D nu justifică schemele care urmează, pericolul hipervitaminozei D fiind real. Se recomandă trei scheme terapeutice acceptate acum în ţara noastră (vezi protocol IOMC).

Schema I: trei doze i.m. de câte 100.000 UI D_2 sau D_3, administrate la interval de trei zile. Se totalizează o doză de 300.000 UI D_3, administrată într-un interval de o săptămână. După 30 zile, se recomandă o nouă administrare de 200.000 UI D_3 i.m., după care copilul va primi vitamina D în doze profilactice orale, după schema recomandată.

Schema a II-a: tratamentul rahitismului florid cu 2000- 4000 UI (50-150 μg vitamina D_3) oral, zilnic, timp de 6-8 săptămâni (4-8 picături/zi), după care copilul va fi inclus într-o schemă de profilaxie.

Schema a III-a: administrarea unei singure doze depozit de 600.000 UI D_3, după care, la interval de 30 zile, continuă cu doza profilactică. Doza totală de vitamina D care asigură vindecarea rahitismului florid este de 1.600.000-1.800.000 UI/an. Rahitismul comun nu va fi tratat cu Tahistin (AT 10) sau 1,25 $(OH)_2$ – colecalciferol.

După dozele adecvate de vitamina D, la care se recomandă asocierea unui supliment de calciu de 0,5-1 g/zi (calciul lactic conţine 13% calciu elemental, calciul gluconic 9% calciu elemental), se aşteaptă vindecarea

„în trepte" a rahitismului. În 7-10 zile se normalizează modificările biochimice, calciul şi fosforul seric, dar fosfatazele alcaline se menţin la valori crescute atât timp cât se menţin modificările radiologice. Vindecarea radiologică începe după 2-3 săptămâni, în timp ce semnele clinice osoase pot persista 1-2 luni, ceea ce nu justifică reluarea unei scheme terapeutice cu doze mari de vitamina D. Dacă normalizarea biologică şi semnele de vindecare radiologică nu s-au instalat după patru săptămâni, este justificat să se ridice problema unui rahitism vitamino-rezistent condiţionat genetic.

Vindecarea radiologică a rahitismului, vizibilă pe radiografia de pumn, este anunţată de apariţia unei linii de calcificare distală, numită în pediatria clasică „linie de doliu".

Zona de calcificare apărută sub acţiunea vitaminei D este mai opacă şi distinctă de zona necalcificată încă a ţesutului osteoid exuberant. Pe măsură ce calcifierea se ameliorează, scade distanţa dintre limita distală a osului şi limita de calcifiere, limite care în cele din urmă se unesc. Datorită proceselor de remaniere osoasă, după câteva luni nu se mai remarcă nici un fel de modificări radiologice ale oaselor care au prezentat semne de rahitism.

Prognosticul rahitismului carenţial este excelent. După administrarea dozei curative de vitamina D şi influenţarea terapeutică a factorilor favorizanţi asociaţi, se aşteaptă vindecarea sigură, dar lentă (în medie 3-6 luni!) a rahitismului. Semnele osoase dispar după luni sau chiar 1-2 ani de la începutul tratamentului. Rahitismul prin el însuşi nu este o boală gravă, fiind complet tratabil, dar este asociat adesea cu alte boli carenţiale (malnutriţie, anemie).

Hipervitaminoza D este o complicaţie iatrogenă a tratamentului medicamentos cu vitamina D, ce a fost sesizată doar după ce profilaxia rahitismului a început să se practice pe scară largă şi s-a încercat îmbogăţirea preparatelor de lapte praf cu vitamina D (anii '50 în Anglia). S-a constatat că dozele recomandate de vitamina D sunt optime pentru majoritatea indivizilor, dar pentru un număr mic de cazuri sunt insuficiente, permiţând instalarea unor semne moderate de rahitism. La unii copii cu hipersensibilitate la vitamina D (condiţionată genetic), aceste doze au condus la hipervitaminoza D. Administrarea accidentală sau iatrogenă a unor doze mai mari de vitamina D decât cele recomandate (şi mai ales tratarea excesivă a unor cazuri presupuse de rahitism florid, al căror diagnostic nu a fost suficient de bine documentat) permite instalarea hipervitaminozei D, accident regretabil, care se tratează cu dificultate.

Simptomele se dezvoltă după 1-3 luni de la supradozajul vitaminic şi constau în anorexie severă şi rebelă, vărsături, hipotonie, constipaţie, paloare, poliurie şi polidipsie. Biologic, domină hipercalcemia (>10,5 mg/dl), hipercalciuria (> 5 mg/kg/zi), proteinuria şi retenţia azotată. Dacă administrarea excesivă de vitamina D continuă, apar calcificări renale metastatice şi osteoscleroză.

Tratamentul este foarte dificil, rezultatele terapeutice se obţin greu. Se impune oprirea imediată a administrării vitaminei D (uşor de realizat dacă s-au administrat doze orale fracţionate şi imposibil dacă s-au administrat doze mari, parenteral), scăderea aportului de calciu din alimentaţie, perfuzii diuretice care să permită „spălarea" organismului de cantităţile mari de calciu cu efecte nedorite. Pentru scăderea absorbţiei intestinale a calciului, se recomandă chelatori de calciu şi cortizon. Tratamentul hipervitaminozei D se confundă cu tratamentul hipercalcemiei.

ANEMIA CARENŢIALĂ FERIPRIVĂ

Este o anemie hipocromă şi microcitară, frecvent diagnosticată la vârsta de sugar şi copil mic (90% dintre anemiile copilului) şi datorată carenţei cronice marţiale, cu sinteza insuficientă de hemoglobină şi încetinirea maturaţiei eritroblastice. Afectează 25-30% dintre sugari, 20% dintre preşcolari şi 2-7% dintre şcolari. Amănunte referitoare la nevoile de fier la sugar şi copil, precum şi la suplimentarea alimentelor pentru copii cu fier sunt prezentate în capitolul 2.

Etiopatogenie

Aportul insuficient de fier apare în următoarele condiţii clinice:

- alimentaţie artificială prelungită, cu lapte de vacă (anemia laptelui de vacă) sau preparate de lapte praf. Laptele de vacă este un aliment sărac în fier, de aceea majoritatea preparatelor adaptate, recomandate sugarilor, sunt îmbogăţite cu fier; dacă nu se pot asigura formule adaptate, aportul de fier este insuficient;
- alimentaţia excesivă cu făinoase (conţin fitaţi şi fosfaţi care formează cu fierul săruri insolubile);
- absenţa cărnii din alimentaţie;
- regim vegetarian exclusiv, fără alimente de origine animală, impus de unele religii;
- prematuritatea;
- gemelaritatea (transfuzii feto-fetale);
- diversificarea incorectă şi tardivă;
- deficite severe de absorbţie a Fe, în: celiachie, diarei cronice, malnutriţie, parazitoze intestinale.

Carenţa de fier a mamei trebuie căutată sistematic, pe tot timpul sarcinii.

Pierderi de Fe prin sângerări mici şi repetate (deperdiţie ferică hemoragică):

Nou născut: sângerări din cordonul ombilical (50 ml echivalează cu 500 ml la adult), boala hemoragică a nou născutului, ligatura precoce a cordonului ombilical (înainte de încetarea pulsaţiilor).

Sugar şi copil:

- hernie diafragmatică;

- hernie hiatală;
- parazitoze intestinale (ankilostomiază);
- alergia la proteinele din laptele de vacă (hemoragii oculte în scaun);
- polipi rectali sau polipoze intestinale (sângerare digestivă cronică);
- boala ulceroasă cu sângerare cronică;
- diverticulita Meckel;
- angiomul intestinal;
- menstruaţie prelungită, neregulată, abundentă.

Anemii prin consum crescut de Fe şi deturnarea fierului în infecţii cronice şi prelungite, cum sunt:

- osteomielita;
- tuberculoza;
- infecţiile urinare;
- hemosideroza pulmonară (cauză excepţională).

Diagnostic

Rezervele marţiale ale fătului se constituie în ultimele două-trei luni de sarcină, prin transfer transplacentar de la mamă. La naştere, un nou născut eutrofic are în depozite 250 mg Fe, iar la un an are 450 mg Fe. Un prematur în greutate de 1.500 g la naştere are un depozit de numai 122 mg Fe. Nevoia zilnică de Fe pentru sugarul la termen este de 1 mg/kg/zi, iar la prematur de 2-5 mg/kg/zi. Plecând de la aceste date, subliniem că debutul anemiei feriprive este situat la vârsta de 2-3 luni pentru prematur şi de 5-6 luni pentru sugarii eutrofici.

Anamneza va preciza condiţiile etiopatogenice enumerate anterior, insistând pe: prematuritate, gemelaritate, alimentaţie prelungită cu lapte praf (exceptând preparatele adaptate, îmbogăţite cu fier) sau cu lapte de vacă, diversificarea incorectă şi tardivă, infecţii repetate, infestaţii parazitare etc.

Semnele clinice sunt nespecifice:

- apatie, oboseală la supt, adinamie;
- somnolenţă sau iritabilitate;
- anorexie, apetit capricios;
- febră „sideropenică", infecţii trenante;
- transpiraţii abundente;
- curbă ponderală staţionară, turgor flasc;
- retard psihomotor;
- tegumente palid-albe; paloarea se caută la palme, plante, conjunctive;
- păr uscat şi friabil;
- unghii plate;
- tahicardie, sufluri sistolice apicale;
- limbă lucioasă, stomatită angulară.

Examene de laborator

Hemoglobina este scăzută, de obicei sub 10 g/dl, iar hematocritul sub 35%. Parametrii eritrocitari sunt reprezentaţi de CHEM – scăzut sub 26% – şi VEM – sub 80 mm^3 (definind hipocromia şi microcitoza). Numărul reticulocitelor este normal sau uşor scăzut.

Frotiul de sânge periferic are o mare importanţă în definirea carenţei marţiale, descriindu-se: hipocromie, microcitoză, polikilocitoză, anizocromie, anizocitoză, în formele severe anulocite şi hematii în „semn de tras la ţintă".

Dozarea Fe seric va nota scăderi ale acestuia, sub 60 micrograme/100 ml. Capacitatea de legare a transferinei este crescută peste 350 micrograme/100 ml. Dozarea radioimunologică a feritinei serice poate să anticipeze cu 1-2 luni exprimarea clinică a carenţei marţiale.

Medulograma (examenul de măduvă) este rareori necesară; dacă totuşi s-a practicat ne va arăta o celularitate bogată, cu hiperplazie eritroidă moderată şi cu prezenţa de eritroblaşti mici, crenelaţi – eritroblaşti feriprivi. Coloraţia Pearls demonstrează absenţa fierului din depozite.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte anemii microcitare şi hipocrome:

- talasemia minoră;
- anemiile sideroacrestice;
- anemiile din infecţiile şi inflamaţiile cronice.

Tratamentul profilactic şi curativ

Tratamentul profilactic va fi început din perioada prenatală, prin căutarea sistematică a carenţei marţiale la gravidă. În luna a 5-a – a 6-a de sarcină, orice gravidă îşi va face controlul hemoglobinei, iar la valori sub 12 g% şi hematocrit sub 40% i se va prescrie un regim alimentar bogat în fier şi o suplimentare terapeutică de fier, în doză de 50-100 mg/zi (un drajeu de Glubifer zilnic, în ultimele luni de sarcină).

Ligaturarea cordonului ombilical la nou născut va fi făcută după încetarea pulsaţiilor (microtransfuzie placentară în cantitate de 60-70 ml). La sugarii alimentaţi artificial, diversificarea va fi iniţiată precoce (la 3-3,5 luni), prin adăugarea în supa de zarzavat a cărnii mixate, legumelor verzi, a gălbenuşului de ou şi ficatului. Prematurii, dismaturii şi cei născuţi din mame cu carenţă marţială demonstrată, precum şi copiii cu hemoragii la naştere vor primi o profilaxie sistematică cu fier oral, începând de la vârsta de 2 luni, cu 0,5-1 mg/kg/zi de Fe elemental, pe tot parcursul primului an de viaţă.

Tratamentul curativ

a. Tratamentul cu preparate de Fe cu administrare orală este apreciat ca fiind cel mai logic. Doza zilnică de Fe elemental este de 5-6 mg/kg/zi şi este administrată timp de 6-8 săptămâni. Se pot folosi următoarele preparate:

Ferronat (Galena Opava) – suspensie (100 ml) aromatizată pentru administrare orală, conţinând fumarat feros, 3 g /100 ml; o linguriţă (5 ml) conţine 150 g fumarat feros, respectiv 50 mg fier elemental. Copiii sub 3 ani vor primi 5 mg/kg corp/zi fier elemental, iar peste această vârstă 1/2 din doza adultului, respectiv 1-2 linguriţe/zi.

Ferrum Haussman (Vifor) are drept constituent principal polimaltozat de hidroxid de fier trivalent. Se găseşte

sub formă de fiole pentru administrare parenterală, soluţie buvabilă pentru administrare sub formă de picături şi sirop. *Ferrum Haussman soluţie buvabilă* de administrat sub formă de picături conţine un complex polimaltozat de hidroxid de fier trivalent, 1 ml din soluţie conţinând 50 mg fier. Dozele recomandate sub vârsta de 1 an sunt de 10-20 picături/zi pentru tratamentul curativ şi 2-4 pic/zi pentru tratamentul profilactic (prematuri: 2 pic/zi). Doza creşte la 20-40 pic/zi peste vârsta de 1 an şi la 80-100 picături la adolescent. *Ferrum Haussman sirop* este un complex polimaltozat de hidroxid de fier, 1 ml = 10 mg fier. Se administrează cu linguriţa; o linguriţă (5 ml) corespunde unei cantităţi de 50 mg fier, doza recomandată copilului de 10 kg. Sub această greutate, se va administra mai puţin de 1 linguriţă/zi. Copilul de 10-12 ani va primi 2 linguriţe/zi (50-100 mg fier), iar adolescentul cu anemie feriprivă, 3 linguriţe/zi.

Ferglurom (Biofarm) – fiole de 5 ml cu soluţie buvabilă, conţinând gluconat feros (100 sau 200 mg), corespunzător unei cantităţi de fier elemental de 12 mg, respectiv 24 mg fier. Doza recomandată sugarilor este de 150 mg/zi, iar copiilor mici între 200-600 mg gluconat feros/zi. Această doză se va fracţiona în trei prize şi va fi administrată în afara meselor. Se începe cu o doză mai mică, care apoi se creşte progresiv.

Fer-sol (Eipico). Soluţie buvabilă de citrat de fier colină în doză de 1 ml = 200 mg citrat de fier colină = 24 mg fier elemental. Doza recomandată sub 2 ani este de 5 picături de 3 ori/zi, între 2-6 ani, 10 pic x 3/zi, între 6-10 ani, 15 pic x 3/zi.

Ferro Gradumet (Galenika) este condiţionat sub formă de drajeuri retard, care conţin sulfat feros anhidru în doză de 325 mg, corespunzător unei cantităţi de fier de 105 mg. Doza recomandată pentru copilul mare şi adolescent este de 1 drajeu/zi.

Eficienţa terapiei cu preparate de fier se controlează prin apariţia „crizei reticulocitare", care este sesizată între a 5-a şi a 10-a zi de la începerea terapiei. Dozele mari de vitamina C favorizează absorbţia fierului.

Efectele secundare ale terapiei orale pot fi reprezentate de apariţia vărsăturilor, a scaunelor diareice şi a colicilor abdominale (se întrerupe terapie). În condiţiile unei eficienţe terapeutice demonstrate, după revenirea la normal a hemoglobinei şi hematocritului, terapia se continuă încă 4-6 săptămâni, pentru acoperirea depozitelor marţiale.

b. Terapia parenterală cu Fe este rareori necesară în pediatrie, având indicaţii majore în: tulburări severe de absorbţie, malnutriţie severă cu toleranţă digestivă scăzută, neglijarea administrării orale, sângerări cronice, intoleranţa digestivă a medicamentelor cu administrare orală. Pentru tratamentul parenteral, este folosit preparatul Fe polimaltozat, fiole a 2 ml cu 100 mg Fe, în doze de 0,5-1 ml pe priză, la interval de 2 zile, în administrare i.m.

Ferrum Haussman fiole este destinat exclusiv administrării intramusculare şi are o concentraţie de 50 mg/ml (fiole de 2 ml – 100 mg). Doza maximă tolerată de sugar este de 0,5 ml/zi (25 mg fier). Sugar între 5-10 kg – 1 ml/zi, copil – 1 fiolă pe zi. Se calculează cantitatea totală de fier necesară, în funcţie de greutate, nivelul actual al hemoglobinei şi nivelul hemoglobinei la care se doreşte să se ajungă. Tehnica injecţiei intramusculare cu preparate injectabile de fier este diferită de a unei injecţii i.m. cu soluţii apoase şi trebuie respectată întocmai. Administrate parenteral, preparatele de fier pot produce reacţii alergice sau anafilactice.

c. Transfuzia de sânge sau masă eritrocitară (hematii spălate) este rezervată anemiilor foarte grave, cu hemoglobina mai mică de 5 g/100 ml, sau anemiilor din infecţiile severe ale copilului, în care există pericol de insuficienţă cardiacă energodinamică. Se preferă masa eritrocitară izogrup, izo-Rh, în doză de 10 ml/kg/ transfuzie.

NEONATOLOGIE

NOU NĂSCUTUL LA TERMEN

Durata normală a gestaţiei la om este de 38-42 săptămâni.

Date antropometrice la naştere. Greutate: 2.800- 4.000 g (medie 3.400 g). Talie 48-54 cm (medie 51 cm). Suprafaţa corporală: 0,22 m^2. Perimetru cranian: 33-37 cm (medie 35 cm). Raport lungime craniu/talie: 1/4 (la adult 1/8). Lungimea membrelor raportată la talie este proporţional mai mică decât la adult (membre scurte).

Particularităţi morfo-funcţionale

Tegument. *Eritrodermie neonatală* (coloraţie roşie a tegumentelor cu aspect de congestie generalizată şi acrocianoză), consecinţă a vasodilataţiei (capilare şi arteriolare) superficiale, a hematocritului crescut (poliglobulie fiziologică), a cantităţii mari de hemoglobină şi a hipervolemiei. Modificările bruşte ale coloraţiei diferitelor zone ale tegumentelor sunt consecinţa imaturităţii funcţionale tranzitorii a reglării vasomotricităţii. *Vernix caseosa* este substanţa de coloraţie alb-gălbuie care acoperă tegumentele la naştere, secretată de glandele sebacee ale fătului sub stimulul hormonilor androgeni materni; are conţinut crescut în lipide şi celule epiteliale descuamate (fig.8.1.).

Milium sebaceu: elemente punctiforme (1-3 mm), de coloraţie alb-gălbuie, situate pe tegumentele aripilor nazale şi feţei; sunt mici chisturi ale glandelor sebacee. *Lanugo:* pilozitate fină, friabilă, uşor detaşabilă (fir de păr fără rădăcină) situată în special pe frunte, umeri şi regiunea dorsală a toracelui; are caracter tranzitor şi este mai abundentă la prematuri. *Descuamare fiziologică* (între 7-14 zile): eliminarea stratului cheratinizat sub formă furfuracee sau de lambouri mici. *Pata mongoliană* (10-15% la rasa albă, 80% la populaţiile hiperpigmentate): zona de hiperpigmentare a tegumentelor regiunii sacro-lombare şi fesiere (coloraţie cenuşiu-violacee), cu dimensiuni variabile; se explică prin oprirea în derm a unor melanocite în migrare de la nivelul crestelor neurale (embrionare) spre epiderm. *Rest al cordonului ombilical:* după ligatura şi secţionarea cordonului ombilical, porţiunea ataşată nou născutului se mumifică progresiv prin lipsa de irigare şi se elimină în 7-10 zile.

Craniu. Craniotabesul fiziologic (10-35% dintre nou născuţi): faptul că oasele calotei sunt moi şi elastice la presiune şi prezenţa fontanelelor (zone neosificate la naştere, situate între oasele calotei, pe liniile suturilor) sunt expresie a mineralizării incomplete a ţesutului osos. Fontanela anterioară este prezentă la toţi nou născuţii, cea posterioară la 25-33%, iar cea laterală la 10%.

„Crizele fiziologice" ale nou născutului, expresie a adaptării la viaţa extrauterină, sunt:

1. Icterul fiziologic (85% dintre nou născuţi): coloraţie icterică (mascată adesea de eritrodermie) apărută după 48 de ore de la naştere, durează 3-5 zile, hiperbilirubinemia moderată (50-70 mg‰) este indirectă. Icterul se datoreşte în principal hiperhemolizei fiziologice şi insuficienţei glucuronoconjugării bilirubinei (insuficienţa tranzitorie a funcţiilor hepatice).

2. Scăderea fiziologică în greutate, de obicei 5-7% (până la 10%) din greutatea de la naştere, se recuperează în 3-4 zile; se datoreşte în principal pierderii de apă (digestivă, renală, prin perspiraţie).

3. Criza genitală: tumefierea glandelor mamare, mică secreţie opalescent-gălbuie a acestora, tumefierea labiilor mari (uneori mică sângerare vaginală), acumulare de lichid în vaginala testiculară (hidrocel tranzitoriu); se datoreşte prezenţei hormonilor estrogeni materni în circulaţia fetală.

Aparat respirator. Prima respiraţie, apărută în primele 10 secunde după expulzie, este declanşată prin stimularea centrilor respiratori de către un complex de modificări biologice induse de întreruperea circulaţiei feto-placentare: acidoza şi hipoxia moderată, creşterea pCO_2, creşterea presiunii sanguine sistemice, la care se adaugă hipotermia prin pierdere de căldură în mediul extrauterin. Este caracteristică în momentul naşterii discrepanţa între complianţa toracică crescută, prin slaba mineralizare a scheletului toracic şi forţa redusă a muşchilor respiratori, şi complianţa pulmonară redusă, prin forţa elastică scăzută a pulmonului (fibre elastice puţine) şi rezistenţa vasculară pulmonară crescută. Se asociază prezenţa lichidului alveolar şi imaturitatea reglării nervoase a respiraţiei. Nou născutul are ritm respirator neregulat, tahipnee (60 respiraţii/minut, normal sub 40 respiraţii/minut), respiraţie superficială, face cu uşurinţă tulburări de ventilaţie şi insuficienţă respiratorie.

Aparat cardio-vascular. Excluderea circulaţiei placentare în momentul naşterii are ca efect creşterea bruscă a tensiunii arteriale şi a rezistenţei vasculare

Fig. 8.1. Nou-născut la termen acoperit cu *vernix caseosa*. Imediat după expulzie, înainte de secţionarea cordonului ombilical, copilul este aşezat pe abdomenul mamei pentru a se face contactul „piele pe piele", considerat a favoriza fenomenul de *bonding*.

sistemice. Oxigenarea crescută a ţesutului pulmonar şi suprimarea circulaţiei prin canalul arterial (se închide „funcţional" în primele 24 de ore), duc la reducerea rezistenţei vasculare pulmonare şi creşterea fluxului sanguin pulmonar. Rezistenţa vasculară pulmonară se reduce la jumătate din valoarea de la naştere în prima zi de viaţă şi ajunge la valoarea de la adult la sfârşitul primei săptămâni. Alura ventriculară: 130-150/minut (limite: 100-175/minut), TA: 70-80 mmHg.

Aparat digestiv. Meconiul, conţinutul intestinal al nou-născutului, este o substanţă sterilă, de culoare brun-verzuie, compusă în cea mai mare parte din grăsimi, pigmenţi şi săruri biliare şi celule epiteliale intestinale descuamate; este eliminat în primele 12-24 de ore după naştere. Secreţia principalelor enzime digestive se instalează la făt în ultimele săptămâni de gestaţie (săptămâna 28-30); creşterea cantitativă şi maturarea lor funcţională continuă în primul an de viaţă. Secreţia acidă a glandelor gastrice este prezentă la 28 săptămâni de gestaţie. Cu toate acestea, pH-ul gastric la naştere este neutru, prin înghiţire de lichid amniotic. Tubul digestiv al nou-născutului este perfect adaptat pentru digestia şi absorbţia laptelui de mamă. Insuficienta maturare a coordonării deglutiţiei şi peristaltismului esofagian, la care se adaugă hipotonia sfincterului esofagian, predispun la regurgitaţii şi vărsături. Sinteza redusă a proteinelor (hipoproteinemie) şi a factorilor de coagulare (hipoprotrombinemie), insuficienţa funcţiilor de glucuronoconjugare şi excreţie a bilirubinei, toate sunt expresia imaturităţii tranzitorii a funcţiilor hepatice.

Aparat urinar. Filtrarea glomerulară este redusă din cauza fluxului sanguin glomerular redus (rezistenţă crescută a arteriolei aferente) şi numărului redus de pori în membrana bazală glomerulară. Irigaţia glomerulară se maturează centrifug, dinspre nefronii profunzi spre cei de suprafaţă, în prima lună de viaţă. Transportul tubular este redus (eliminare crescută de bicarbonat – prag scăzut, şi redusă de acizi). În primele zile de viaţă există proteinurie şi glicozurie moderată, pH-ul urinar: 6-6,5, osmolaritate redusă: 700-800 mOsm/l. Imaturitatea funcţională renală predispune la acidoză şi edeme (retenţie de apă şi sodiu). Prima micţiune are loc în primele 24 de ore după naştere.

Sistem hematologic. Tabloul hematologic în primele zile de viaţă se caracterizează prin poliglobulie, macrocitoză şi normocromie, leucocitoză (20.000/mm^3), cu predominenţă granulocitară (70%); seria trombocitelor este identică cu cea a adultului. Eritrocitele au fragilitate mecanică şi permeabilitate membranară crescute, iar unele enzime eritrocitare şi hemoglobina fetală (F) sunt în cantităţi mai mari; durata lor de viaţă este redusă la 60-90 zile. Numărul crescut de reticulocite se corelează cu nivelul crescut al eritropoetinei serice şi cu hiperplazia eritroidă medulară. Măduva este hipercelulară, în special pe seria eritrocitară, şi ocupă spaţiul medular al tuturor oaselor. Volumul sanguin total la naştere este de 85 ml/kg şi scade progresiv ulterior. Deficitul factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K (II, VII, IX, X) predispune la sângerări (boala hemoragică a nou-născutului).

Sistem imunologic şi apărare antiinfecţioasă. Limfocitele şi plasmocitele cu potenţial imunologic apar în circulaţia fetală în a 12-a săptămână, iar sinteza IgG şi IgM începe din a 20-a săptămână. Cu toate acestea, majoritatea anticorpilor IgG prezenţi în sângele nou

născutului sunt de provenienţă maternă, ei trecând prin placentă în ultimul trimestru de sarcină. Postnatal, IgG scad progresiv în primele trei luni. Valori crescute ale IgM la nou-născut semnifică infecţie fetală cronică (IgM nu traversează placenta). IgA lipseşte la naştere. Nou născutul se caracterizează prin răspuns fagocitar redus, în principal prin deficit de opsonizare (valori reduse ale complementului-C_3 şi ale properdinei).

Termoreglare. Aceasta se face cu dificultate, datorită dezechilibrului între termogeneză, deficitară prin activitate musculară şi metabolică redusă, şi termoliza crescută datorită suprafeţei corporale proporţional mai mari, vasodilataţiei periferice şi evaporării secreţiilor de pe suprafaţa pielii, imediat după expulzie. Termogeneza se face mai ales pe seama „grăsimii brune", care reprezintă 2-6% din greutatea corporală a nou-născutului şi este repartizată în zona gâtului, subscapular, mediastinal şi perirenal. Celulele grăsimii brune sunt foarte bogate în mitocondrii şi vacuole de grăsime, ţesutul este foarte bogat vascularizat şi inervat cu filete nervoase simpatice; secreţia crescută de noradrenalină (la frig) determină eliberare de acizi graşi a căror oxidare şi esterificare se realizează prin reacţii exoterme.

Examenul neurologic la nou născut

Examenul neurologic corect este esenţial pentru evaluarea stării la naştere, prognosticului şi tratamentului nou născutului. Estimarea vârstei gestaţiei este unul din scopurile acestui examen, deoarece unele modificări sunt caracteristice prematurilor sau dismaturilor. Aceleaşi agresiuni (agresiunea hipoxic-ischemică) au impact diferit asupra diferitelor zone ale sistemului nervos central (SNC), în funcţie de vârsta gestaţională a copilului.

Elementele de bază ale examenului neurologic al nou născutului cuprind:

1. Aprecierea stării de alertă;
2. Examinarea nervilor cranieni;
3. Examinarea motilităţii;
4. Examinarea reflexelor primare;
5. Examinarea sensibilităţii.

Starea de alertă

Este expresia unor funcţii neurologice complexe dependente de integritatea diferitelor etaje ale SNC. Ea este influenţată de vârsta gestaţiei şi de factori externi (stimuli dureroşi, foame ş.a.). Prematurul sub 28 de săptămâni de gestaţie nu prezintă, practic, perioade de veghe. După această vârstă, prematurul poate fi trezit prin mobilizări uşoare şi rămâne treaz câteva minute. După vârsta de 32 săptămâni, perioada de veghe este net mai lungă şi apar mişcări spontane ale globilor oculari. După 37 de săptămâni, alternanţa somn-veghe este distinctă. În perioadele de veghe, nou-născutul la termen ţipă viguros, manifestă atenţie la stimuli vizuali şi auditivi.

Examinarea nervilor cranieni

Olfacţia (perechea I de nervi cranieni). Nou născutul după 32 săptămâni de gestaţie este capabil de discriminări olfactive, fapt obiectivat prin modificări ale ritmului cardiac, respirator şi ale activităţii motorii, ca răspuns la stimuli olfactivi.

Vederea (perechea a II-a de nervi cranieni) este influenţată de gradul de maturitate. Prematurul în vârstă de 28 de săptămâni de gestaţie îşi îndreaptă privirea spre sursa luminoasă; la 32 de săptămâni lumina puternică determină închiderea reflexă a ochilor (reflex Peiper); nou născutul după 37 de săptămâni întoarce capul după sursa de lumină, fixează diferenţiat privirea după un obiect de culoare roşie, în mişcare. O lumină puternică (flash) îl face să închidă ochii, să contracte pupila, să întoarcă capul, toate fiind semne de maturitate şi funcţie normală ale sistemului nervos. El devine mai atent la obiectele în mişcare. La naştere este prezent nistagmusul optokinetic, iar acuitatea vizuală este apreciată la 20/150. Nou născutul are capacitatea discriminării vizuale complexe (ex. „preferinţa" pentru contururi curbe). Urmărirea cu privirea a unei mingi roşii în mişcare este semn de integritate a sistemului nervos. Examenul fundului de ochi la nou născut poate evidenţia hemoragii retiniene (20-40% dintre cazuri) corelate cu injurii ale SNC prin traumatism obstetrical şi cu risc de sechele neurologice.

Pupila nou-născutului la termen are diametrul de 2-3 mm. Reflexul fotomotor pupilar (perechea a III-a de nervi cranieni) este prezent la 32 săptămâni de gestaţie.

Mişcările globilor oculari (perechile III, IV, VI de nervi cranieni). Se vor observa: poziţia spontană a globilor oculari, mişcarea lor conjugată, mişcări anormale. Mişcările spontane ale globilor oculari apar la 32 săptămâni de gestaţie.

Sensibilitatea facială şi forţa masticatorie (perechea a IV-a de nervi cranieni) se apreciază prin atingerea tegumentelor feţei, la care nou-născutul reacţionează printr-o grimasă şi, respectiv, prin forţa cu care acesta suge.

Motilitatea facială (perechea a VII-a de nervi cranieni) se apreciază prin examinarea simetriei şi poziţiei faciale în repaus şi mişcare. Fanta palpebrală, şanţul nazogenian şi comisura bucală trebuie să fie situate pe aceeaşi verticală.

Auzul (perechea a VIII-a de nervi cranieni). După vârsta de 28 de săptămâni de gestaţie, prematurul reacţionează la zgomote prin clipit şi creşterea activităţii motorii. Nou-născutul la termen are răspunsuri mai complexe: încetarea activităţii motorii, modificarea ritmului respirator şi cardiac, putându-se demonstra şi coordonare auditiv-vizuală (îndreptarea privirii spre direcţia din care se produce sunetul).

Frecvenţa sunetelor influenţează răspunsul nou născutului. Astfel, la sunete de înaltă frecvenţă (4000 Hz), se obţine un răspuns motor chiar dacă nou născutul este adormit. Vorbirea umană (500-900 Hz) poate inhiba temporar comportamentul motor neonatal, în schimb

sunetele cu frecvenţă joasă şi de intensitate mică (35-40 dB) au efect inhibitor, inducând somnul chiar dacă anterior ţipa. Vocea mamei este un sunet atractiv pentru nou născut, ca dovadă faţa se destinde, respiraţia şi ritmul cardiac se răresc.

Supt şi deglutiţie (perechile V, VII, IX, X şi XII de nervi cranieni). Alimentarea nou-născutului necesită coordonarea suptului cu deglutiţia şi respiraţia. Aceste acţiuni complexe sunt complet dezvoltate la prematurul de 28 de săptămâni. Sub această vârstă de gestaţie, sincronismul supt-deglutiţie este incomplet maturat, făcând riscantă alimentaţia orală.

Funcţia muşchilor sternocleidomastoidieni (perechea a XI-a de nervi cranieni) care flectează şi rotesc capul de partea contralaterală contracţiei este greu de evaluat la nou născut.

Funcţia motorie a limbii (perechea a XII-a de nervi cranieni) poate fi examinată prin aprecierea simetriei mişcărilor limbii în repaus şi în timpul mişcărilor de supt.

Senzaţia gustativă (perechile a VII-a şi a IX-a de nervi cranieni) este bine dezvoltată la nou născut, care are şi o foarte bună capacitate discriminatorie.

Examinarea motilităţii

Se apreciază: tonusul activ şi pasiv al musculaturii, postura membrelor, motilitatea şi forţa mişcărilor, reflexele osteotendinoase şi plantare.

Tonusul şi postura. Acestea pot fi apreciate prin manevrarea pasivă a membrelor nou născutului. Manevrele pasive utilizate în mod curent sunt: atingerea pavilionului urechii cu călcâiul, mâna dusă la urechea opusă, redresarea capului, suspensia ventrală. Postura nou-născutului reflectă, de asemenea, în mare măsură, modificările tonusului muscular. Se apreciază gradul de flexie a membrelor inferioare, unghiul popliteu (90° la nou-născutul la termen), flexia dorsală a piciorului. Tonusul muscular se dezvoltă gradat, progresiv, în sens caudalo-cefalic. Tonusul muşchilor flexori este în relaţie cu maturarea intrauterină. La vârsta de 28 săptămâni de gestaţie, rezistenţa opusă mişcărilor pasive este minimă, pentru ca la 32 săptămâni aceasta să fie crescută, în special la nivelul membrelor inferioare; la nou-născutul la termen, tonusul muscular al grupelor flexoare este crescut la toate membrele.

Poziţia capului. O proporţie de 80% dintre nou-născuţi are tendinţa de a întoarce capul spre dreapta. Această poziţie preferenţială se manifestă după vârsta de 28 săptămâni de gestaţie şi se intensifică paralel cu vârsta gestaţiei. Poziţia preferenţială a capului pare să reflecte asimetria funcţională a celor două emisfere cerebrale, normală la această vârstă.

Motilitatea şi forţa musculară. Sunt examinate numărul (cantitatea) şi simetria mişcărilor, precum şi forţa musculară. Între 28 şi 32 săptămâni de gestaţie, mişcările sunt de mică amplitudine şi frecvenţă, fiind impropriu numite mişcări atetoide. Uneori, se constată mioclonii. La vârsta de 32 săptămâni, cele mai frecvente mişcări sunt cele de flexie, în special a coapsei şi gambei, care se desfăşoară concomitent. La 36 săptămâni, nou-născutul prezintă mişcări de flexie activă a membrelor superioare şi inferioare. Dacă este ţinut în şezut, capul se menţine pentru câteva secunde, apoi „cade" în faţă. Nou născutul la termen îşi mişcă picioarele în mod alternativ, îşi poate „ţine" chiar capul. Forţa şi calitatea activităţii musculare cresc o dată cu durata gestaţiei. Cantitatea mişcărilor se modifică puţin între 28 şi 35 săptămâni, dar creşte evident după această vârstă. Declinul activităţii motorii spontane coincide cu creşterea duratei de păstrare a unei poziţii şi tendinţa unei posturi predominante. Acest declin maturaţional al activităţii motorii spontane în viaţa extrauterină este identic cu cel al motilităţii fetale intrauterine.

Reflexe osteotendinoase şi plantare. Examinarea reflexelor osteotendinoase la nou născut se face prin punerea în evidenţă a 3 dintre acestea: reflexele bicipital, rotulian şi achilian. Reflexul cutanat plantar este în extensie (semnul Babinski pozitiv).

Examinarea reflexelor primare (tranzitorii)

Acestea sunt răspunsuri complexe şi stereotipe, înnăscute, care se produc întotdeauna în acelaşi fel şi apar tranzitor în evoluţia ontogenetică a individului. Examinarea acestor reflexe speciale aduce informaţii despre funcţia generală a sistemului nervos, având uneori şi valoare de localizare (tabel 8.1.).

A. Reflexe de poziţie şi mişcare:

1. Reflexul Moro se obţine astfel: nou născutul este aşezat în decubit dorsal; se imprimă o mişcare bruscă scuteculuі pe care este aşezat (tracţiune scurtă). Imediat se declanşează reflexul care evoluează în doi timpi: abducţia braţelor, extensia antebraţelor şi degetelor, urmate de adducţia braţelor şi flexia antebraţelor (reflex de îmbrăţişare). La sfârşitul mişcării, copilul emite un ţipăt viguros. Reflexul este prezent la nou născutul la termen. El poate fi schiţat (produs fragmentar) şi de prematurul de 24 săptămâni de gestaţie, este mai evident la prematurul de 28 săptămâni, dar este complet abia la 38 săptămâni; persistă până la vârsta de 3 luni, dar de la 2 luni devine incomplet şi asimetric, faza de abducţie dispărând prima. Prezenţa reflexului Moro peste vârsta de 5 luni denotă întârziere în dezvoltarea sistemului nervos.

Absenţa reflexului Moro la naştere este semn de suferinţă cerebrală datorită hipoxiei sau traumatismului obstetrical (hipotonie, spasticitate). Asimetria reflexului Moro se întâlneşte în paralizia de plex brahial de tip Erb, artrita scapulo-humerală (osteomielita de humerus la nou născut), fractura de claviculă sau de humerus, pseudoparalizia Parrot, hemiplegia spastică.

2. Reflexul tonic al cefei are la bază observaţiile lui Magnus şi Klein, care arată că modificarea de poziţie a capului faţă de trunchi conduce la deplasări sau variaţii

Tabel 8.1. Reflexe tranzitorii la nou-născut

Reflexul	Momentul apariţiei	Momentul dispariţiei
A. Reflexe de poziţie şi mişcare		
1. Reflexul Moro	naştere	3 luni
2. Reflexul tonic al cefei	naştere	5-6 luni
3. Reflexul de apucare palmară	naştere	4 luni
4. Reflexul de apucare plantară	naştere	8-15 luni
5. Reflexul de păşire	naştere	5 luni
6. Reflexul de sprijin	naştere	2 luni
7. Reflexul Landau	3 luni	1-2 ani
B. Reflexe auditive		
1. Reflexul de clipire	naştere	
2. Reflexul de orientare	naştere	
C. Reflexe optice		
1. Reflexul tonic optic	naştere	
D. Reflexe vestibulare		
1. Testul de rotaţie	naştere	
E. Reflexe alimentare		
1. Reflexul de sucţiune	naştere	12 luni
2. Reflexul de fixare pentru supt	naştere	7 luni

de tonus ale membrelor nou născutului. Reflexul este maxim la 2 luni şi dispare la 5-6 luni. Se execută astfel: copilul este culcat pe spate, cu umerii fixaţi pe planul mesei de examinat, examinatorul induce pasiv mişcarea de rotare a capului nou născutului într-o parte şi constată extensia braţului şi a membrului inferior de partea spre care este întoarsă faţa copilului şi flexia braţului şi a membrului inferior de partea occipitală. Reflexul poate fi asimetric şi este mai accentuat la spastici.

3. Reflexul de apucare palmară (palmar gasp reflex). Se evidenţiază prin plasarea unui obiect (sau a degetului examinatorului) în palma copilului, pe marginea ulnară a acesteia. Exercitând o uşoară presiune, pentru a întinde tendoanele muşchilor flexori ai degetelor, copilul flectează degetele şi prinde cu putere obiectul oferit. Datorită acestui reflex, care este foarte viguros la nou născut, acesta poate rămâne suspendat timp de câteva secunde, agăţat de degetele examinatorului. Absenţa acestui reflex la naştere indică o leziune nervoasă periferică (paralizie de plex brahial) sau centrală gravă. Persistenţa reflexului de apucare este semn de hemiplegie infantilă.

4. Reflexul de apucare plantară (plantar gasp reflex). Excitarea uşoară a plantei nou născutului este urmată de o mişcare de flexie globală a tuturor degetelor piciorului. Reflexul dispare o dată cu apariţia mersului.

5. Reflexul de păşire. Nou născutul susţinut de axile schiţează câteva mişcări alternante de mers când plantele ating planul mesei de examinat. Aceste mişcări sunt reflexe, nu au legătură cu mersul propriu-zis. Reflexul se întâlneşte şi la prematurii de 32-34 de săptămâni.

6. Reflexul de sprijin (reflex de atitudine statică). Nou născutul este susţinut de axile, în timp ce faţa dorsală a piciorului este pusă în contact cu marginea mesei de examinat; copilul ridică piciorul, pune în contact faţa plantară a piciorului cu planul mesei şi se produce extensia membrului inferior. Reflexul este prezent în primele 2 luni de viaţă, absenţa sa indicând leziuni senzitivo-motorii.

7. Reflexul Landau se execută astfel: copilul este aşezat în decubit ventral pe mâna examinatorului. În această poziţie, capul, trunchiul şi picioarele sunt în extensie. Dacă se face flexia activă a capului copilului, acesta flectează membrele inferioare.

B. Reflexe auditive

1. Reflexul de clipire (reflexul cohleo-palpebral) constă în contracţia orbicularului pleoapelor când în apropierea nou născutului se produce un zgomot.

2. Reflexul de orientare constă în întoarcerea capului în direcţia zgomotului. Absenţa acestor reflexe trebuie să ridice suspiciunea de surditate.

C. Reflexe optice. *Reflexul tonic optic:* iluminarea bruscă a ochilor nou născutului produce aruncarea către înapoi a capului, cu opistotonus.

D. Reflexe vestibulare. *Testul de rotaţie:* copilul este culcat pe spate, cu capul spre examinator. Acesta imprimă capului copilului o mişcare de rotaţie într-o direcţie, apoi în cealaltă. Privirea copilului este deviată în direcţia de rotaţie, cu nistagmus intermitent în direcţia opusă.

E. Reflexe alimentare

1. Reflexul de sucţiune: atingerea buzelor sau obrazului, în apropierea gurii, este urmată de declanşarea mişcărilor de supt. Reflexul este prezent la naştere şi persistă până în jurul vârstei de un an. Lipseşte la marii prematuri sau în caz de suferinţă a trunchiului cerebral,

consecinţa hipoxiei sau a traumatismului obstetrical, ca şi în miastenia nou născutului. Persistenţa reflexului peste vârsta de 1 an denotă disfuncţie corticală.

2. *Reflexul de fixare pentru supt.* Atingerea obrazului nou născutului se soldează cu întoarcerea capului în direcţia stimulului şi deschiderea gurii. Reflexul, prezent la naştere, dispare spre vârsta de 7 luni.

Examinarea sensibilităţii

Sensibilitatea nou născutului este rareori evaluată. Prematurul distinge mângâierea de durere. La vârsta de 28 de săptămâni, prematurul mângâiat se linişteşte. Stimularea tactilă a tegumentelor regiunii periorale este urmată de rotarea capului spre partea obrazului excitat. Acest reflex care se bazează pe sensibilitatea tactilă este întâlnit la vârsta de 32 de săptămâni.

Anomalii ale examenului neurologic la nou născut

Starea de alertă

Termenul de „stare de alertă" este utilizat în neonatologie ca fiind sinonim cu starea de conştienţă de la vârstele mai mari. Anomaliile acesteia sunt cele mai obişnuite deficite observate în perioada neonatală. Starea de alertă poate fi alterată în sens de stupoare şi comă. Încadrarea nou născutului bolnav în unul din aceste grade se face în funcţie de reacţia la trezire (lentă în stupoare, absentă în comă) şi răspunsul motor, atât cantitativ cât şi calitativ. Sub raport cantitativ, răspunsul motor este diminuat în stupoare şi absent în comă. În funcţie de calitatea activităţii motorii, în starea de stupoare răspunsul motor are o latenţă definită şi nu este stereotip, în timp ce în comă, atunci când poate fi obţinut, apare imediat; în mod obişnuit însă lipseşte. Atât stupoarea cât şi coma apar în tulburări cerebrale bilaterale, afectarea substanţei reticulate, a talamusului şi trunchiului cerebral. Demonstrarea gradului de afectare a stării de alertă este cel mai sensibil test privind starea neurologică a nou-născutului.

Examinarea nervilor cranieni

Olfacţie. Anomaliile mirosului sunt demonstrabile la nou născuţii cu absenţa bulbilor şi tracturilor olfactive – comune în holoprosencefalie; s-a demonstrat că sunt relativ frecvente la copiii mamelor diabetice.

Vedere. Absenţa nistagmusului optokinetic la nou născutul la termen este un semn patologic. Unii autori îl consideră un semn important de afectare a funcţiei cerebrale la nou născut (la nivelul emisferelor), dacă s-a exclus o afecţiune primitivă a nervului sau a tracturilor optice. Nou născutul orb la naştere este o eventualitate rară; chiar în cazul atrofiei optice primitive, orbirea se instalează după un interval de câteva luni (semne: nistagmus, midriază). Tulburările discriminării vizuale la nou născut sunt un barometru al funcţiei cerebrale neonatale şi, în continuare, al dezvoltării funcţiilor intelectuale. În afara hemoragiilor retiniene, examenul fundului de ochi poate evidenţia corioretinită (toxoplasmoza, boala incluziilor citomegalice, rubeola congenitală, herpes simplex, toate fiind boli transmise transplacentar). Retinopatia prin prematuritate îşi defineşte modificările tipice oftalmoscopice după un interval „liber". Acestea constau în dilatarea vaselor, neovascularizaţie, hemoragii, proliferare intravitroasă şi, în final, detaşarea retinei, începând dinspre periferie. Retinoblastomul poate fi sugerat de existenţa unui reflex alb pupilar şi strabism. 10% din cazuri se transmit autozomal dominant şi 1/3 din bolnavi sunt afectaţi bilateral. Midriaza bilaterală se întâlneşte frecvent în primele ore după naştere la copiii care au suferit asfixie perinatală, secundară hipoxiei. Dacă se asociază afectarea trunchiului cerebral, pupilele rămân dilatate şi fără reacţie la lumină. Acelaşi aspect este întâlnit şi în hemoragia masivă intraventriculară. Mioza bilaterală este întâlnită relativ frecvent în primele 24 de ore după producerea encefalopatiei hipoxic-ischemice. Mioza unilaterală este întâlnită în cazurile rare de sindrom Horner la nou născut. Midriaza unilaterală se datoreşte cel mai frecvent unui hematom subdural, situat pe convexitatea emisferelor, cea bilaterală fiind caracteristică cecităţii.

Mişcări patologice ale globilor oculari. Variaţia poziţiei globilor oculari în sens vertical este totdeauna patologică şi se asociază cu leziuni ale trunchiului cerebral. Afectarea pedunculului cerebral mijlociu „deplasează ochii în jos", iar a fasciculului longitudinal medial „deplasează ochii în sus". Cea mai frecventă cauză este hemoragia intraventriculară şi encefalopatia hipoxic-ischemică. Privirea intermitentă „în jos" se asociază cu leziuni ale punţii, secundare hemoragiei cerebrale legată de traumatism obstetrical. Opsocloniile, rare la nou născut, se caracterizează prin mişcări rapide, neregulate, multidirecţionale şi conjugate ale globilor oculari; apar în hemoragii la nivelul cerebelului. Cele mai multe mişcări anormale ale globilor oculari la nou născut se datoresc convulsiilor.

Motilitatea facială. Se poate întâlni pareza facială de tip central, asociată cu convulsii şi hemipareză (encefalopatia hipoxic-ischemică) sau paralizia facială de tip periferic, legată de poziţia intrauterină, traumatismele în timpul travaliului sau aplicarea de forceps. Mai rar, aceasta se datoreşte compresiunii nervului facial la nivelul fosei cerebrale posterioare. Leziunea este în general unilaterală, astfel că în timpul ţipătului sau grimasei trăsăturile feţei sunt tracţionate spre partea sănătoasă. *Miastenia gravis* la nou născut (familială sau nefamilială) se exprimă prin ptoză palpebrală, disfagie şi hipotonie generalizată, care răspund favorabil la prostigmină.

Auz. Definirea dificultăţilor de auz la nou născut este problematică în absenţa unor metode moderne

electrofiziologice. Cauzele cele mai frecvente ale surdităţii la această vârstă sunt cele familiale, cele secundare encefalopatiei bilirubinemice, infecţiilor congenitale sau prematurităţii severe. Prematurii cu vârsta gestaţiei cuprinsă între 28 şi 36 de săptămâni au surditate senzorio-neurală în proporţie de 12,5-24%. De asemenea, copiii care prezintă repetate crize de apnee cu cianoză în perioada neonatală dezvoltă surditate în proporţie de 11%. Cauza pare a fi hemoragia intracraniană neonatală afectând nervul auditiv. Probabil că afectarea auzului se datoreşte mai multor factori: anoxie intrapartum, hiperbilirubinemie, hemoragie cerebrală, tratament cu aminoglicozide, factori de risc cumulaţi de marii prematuri.

Supt şi deglutiţie. Unele boli evidente la nou născut, cum sunt fistula esotraheală, sindromul Pierre-Robin, cheilopalatoschizis, asociază tulburări mari de supt şi deglutiţie, care nu sunt însă de cauză neurologică. Dintre cauzele neurologice se poate cita boala Werdnig-Hoffmann, malformaţia Arnold-Chiari cu mielomeningocel, hematomul de fosă posterioară şi, cel mai frecvent, afectarea bilaterală a emisferelor cerebrale, în cadrul unor hemoragii cerebrale. Tulburările de supt şi deglutiţie la nou născut sunt semne importante de suferinţă cerebrală şi sunt comune în encefalopatia hipoxic-ischemică. Sub 32 de săptămâni sunt semne de prematuritate.

Motilitatea limbii. Fasciculaţii ale limbii sunt întâlnite în boala Werdnig-Hoffmann şi encefalopatia hipoxic-ischemică, iar atrofia limbii în sindromul Moebius. Macroglosia din boala Pompe, hipotirodism congenital, angiom sau hamartom al limbii interesează în mod secundar motilitatea linguală.

Reflexe primare

Anomaliile lor sunt de trei tipuri: răspuns asimetric, absenţa reflexului sau persistenţa acestuia la o vârstă la care ar fi trebuit să dispară (tabel 8.1.).

Examinarea sensibilităţii

Paralizia de plex brahial la nou născut asociază şi tulburări de sensibilitate care, de obicei, sunt mai puţin extinse decât tulburarea motorie. Leziunile măduvei spinării asociază, de asemenea, anestezie sub zona afectată.

Examinarea motilităţii

Diferenţierea dintre anomaliile motorii şi modificările motilităţii legate de grade diferite de maturaţie a nou născutului este greu de făcut. Hipertonia de cauză neurologică se întâlneşte foarte rar la nou născut. Atunci când există, ea are caracter „plastic" (se accentuează în timpul efectuării mişcărilor pasive) sau se manifestă sub formă de opistotonus. Cauzele cele mai frecvente sunt leziunile hipoxic-ischemice severe, hemoragia intraventriculară masivă sau meningita purulentă. În ultimele două eventualităţi, efectul compresiv asupra fosei posterioare pare să explice această simptomatologie. Hipotonia musculară este mult mai des întâlnită în practică. Reflexele osteotendinoase suferă modificări patologice. Dacă leziunea este situată deasupra nivelului neuronului motor periferic (cerebel, măduva spinării), ROT se menţin sau sunt uşor diminuate, iar hiperreflectivitatea caracteristică sindromului piramidal se instalează tardiv în lunile următoare. În leziuni ale neuronilor motori periferici sau ale trunchiurilor nervoase, ROT sunt abolite fără ca slăbiciunea musculară asociată să atragă în mod deosebit atenţia. Fasciculaţii musculare se pot observa în boala Werdnig-Hoffmann. Clonusul este relativ frecvent întâlnit la nou născut. El poate fi obţinut printr-o mişcare pasivă de flexie dorsală a piciorului.

EVALUAREA NOU NĂSCUTULUI LA NAŞTERE

Medicul pediatru neonatolog este prima persoană care ia contact cu copilul nou venit pe lume. Lui îi revine sarcina să evalueze starea nou-născutului la naştere, să aprecieze gradul lui de maturitate, în funcţie de durata perioadei petrecute intrauterin, şi să distingă care sunt nou născuţii cu risc, pe care îi va supune unei asistenţe medicale diferenţiate. Medicul pediatru este obligat, de asemenea, să formuleze prognosticul imediat şi îndepărtat al copilului, pe care trebuie să-l comunice familiei, care este nerăbdătoare să-l afle. Examenul clinic al nou născutului nu prezintă particularităţi, cu excepţia examenului neurologic. Tehnica examenului clinic este aceeaşi cu cea folosită pentru examinarea oricărui sugar de vârstă foarte mică. În atenţia medicului stau însă câţiva parametri prin corelarea cărora se poate evalua starea nou-născutului, şi anume:

1. Scorul Apgar efectuat după 1 minut şi repetat la 5 minute după naştere;
2. Greutatea la naştere;
3. Gradul de maturitate (în funcţie de durata gestaţiei);
4. Elementele anamnestice şi clinice care permit încadrarea copilului în categoria „nou născut cu risc crescut".

Nou-născutul prezintă numeroase particularităţi structurale şi funcţionale, un mod stereotip de a reacţiona la diferite cauze de boală, astfel că boli de etiologii diferite au simptomatologie comună sau apropiată. Funcţiile vitale sunt interferate cu uşurinţă, domină patologia gestaţională, malformativă şi cea legată de actul naşterii. Orice nou născut, chiar sănătos, se află în mare pericol de îmbolnăvire, având o rezistenţă foarte scăzută la infecţii. Actul naşterii complică patologia neonatală, prin agresiune hipoxic-ischemică, traumatică sau infecţioasă (reanimare agresivă). Morbiditatea şi mortalitatea acestei vârste au cei mai mari indicatori din toată perioada de evoluţie ontogenetică a individului.

Scorul Apgar

Prima evaluare medicală a nou-născutului are loc la 60 de secunde după expulzie, chiar în sala de naşteri, şi apreciază următorii parametri: respiraţia spontană, frecvenţa cardiacă, culoarea tegumentelor, excitabilitatea reflexă şi tonusul muscular. În funcţie de simptomatologia pe care o prezintă, nou-născutul primeşte o notă (scor). (Tabelul 8.2.)

Scorul Apgar a fost propus de către Virginia Apgar în anul 1953, ca modalitate de evaluare măsurabilă, cantitativă, a stării nou născutului la naştere şi, de atunci, este folosit în toate sălile de naştere din lume, fiind uşor de cuantificat. Cu excepţia excitabilităţii reflexe, care trebuie provocată pentru a fi pusă în evidenţă (aspirarea căilor respiratorii constituie un bun prilej), celelalte semne se pot evidenţia la examenul clinic curent (inspecţie şi auscultaţie).

Prima întrebare la care trebuie să se răspundă este aceea dacă nou născutul respiră spontan. Următoarea este aceea dacă ritmul cardiac depăşeşte 100 bătăi/minut. În sfârşit, evaluarea culorii tegumentelor se face „dintr-o privire". Extremităţile cianotice tranzitoriu se pot considera normale.

Scorul Apgar va fi apreciat la 5-10-15 minute după naştere, dacă devine necesar (până se depăşeşte nota 6).

În funcţie de valoarea scorului Apgar, nou născuţii pot fi subîmpărţiţi în 4 grupe:

Scorul Apgar 8-10: respiră spontan, are un ritm cardiac >100/minut şi tegumentele capătă curând culoarea roz generalizată. Se aspiră secreţiile orofaringiene, se usucă cu scutece curate şi se îmbracă. În această situaţie se găsesc 90% dintre nou născuţi la naştere.

Scorul Apgar 5-7: copilul are o apnee primară, nu respiră iniţial spontan iar respiraţia se reia *doar după manevre tactile* (fricţiuni uşoare pe plante sau în regiunea interscapulară). Ritmul cardiac este >100 bătăi pe minut, dar culoarea tegumentelor rămâne cianotică. Se poate asocia administrarea de oxigen pe mască (concentraţie 100%, 5 ml/minut).

Scorul Apgar 3-4: copilul nu respiră spontan, în ciuda stimulării tactile, iar ritmul cardiac este <100/minut.

Scorul Apgar 0-2: nou născutul care nu respiră, nu are bătăi cardiace audibile, este hipoton, cianotic şi nu reacţionează reflex la dezobstrucţia căilor aeriene primeşte notă minimă pentru scorul Apgar. Peste 50% dintre prematurii cu vârsta gestaţională de 25-26 săptămâni au scorul Apgar 0-3, fără să aibă acidoză severă, şi răspund foarte bine la resuscitare. Prelungirea unui scor Apgar cu valoare scăzută la 5-10-15 minute după naştere se corelează cu un viitor neurologic sumbru (scor Apgar extins). Copiii cu scor Apgar 0-3 la 10-15-20 minute au mortalitate ridicată, respectiv 18, 48, 59%, iar dacă supravieţuiesc prezintă paralizie cerebrală în procent de 5, 9, respectiv 57%. Foarte multe din elementele care alcătuiesc scorul Apgar sunt corelate cu integritatea funcţională a aparatului cardiovascular şi *nu* exprimă în mod necesar depresie neurologică.

Scorul Apgar a fost acceptat pentru a se monitoriza tranziţia în viaţa extrauterină, precum şi eficacitatea măsurilor de resuscitare.

Recomandările mai recente ale Academiei Americane de Pediatrie cer ca evaluarea nou-născutului să fie făcută imediat după naştere, utilizând numai 3 parametri şi anume:

- respiraţie;
- frecvenţă cardiacă;
- coloraţia tegumentelor.

Scorul Apgar îşi păstrează actualitatea în aprecierea eficienţei reanimării. Dacă după 5 minute scorul Apgar se menţine sub 7, reanimarea trebuie continuată energic până se obţin două scoruri succesive egale sau mai mari decât nota 8, la interval de 5 minute.

Decizia de a iniţia reanimarea nou-născutului este consecinţa evaluării. Dacă în urma evaluării s-a constatat că nou-născutul nu respiră sau respiraţiile sunt inadecvate, se pot iniţia măsurile de reanimare. Dacă respiraţiile sunt normale, următoarea acţiune este evaluarea frecvenţei cardiace. Succesul reanimării depinde de identificarea imediată a nou născuţilor care necesită aceasta.

Frecvenţa şi amplitudinea mişcărilor respiratorii trebuie să crească în primele secunde după naştere. Nu trebuie presupus că un nou-născut care respiră spontan are o frecvenţă cardiacă adecvată (mai mare decât 100/minut). Chiar dacă nou născutul respiră spontan, dar ritmul cardiac este mai mic decât 100/minut, este necesară ventilarea cu presiune pozitivă.

Tabel 8.2. Sistemul scorului Apgar

Semn	Scor		
	0	1	2
Ritm cardiac	absent	sub 100 bătăi pe minut	peste 100 bătăi pe minut
Efort respirator	absent	slab (neregulat)	respiră spontan, ţipă viguros
Tonus muscular	hipotonie	uşoară flexie a extremităţilor	mişcări active ale membrelor
Excitabilitate reflexă	lipsă de răspuns	grimasă	tuse, ţipăt
Culoarea tegumentelor	cianotică sau palidă	corpul rozat, extremităţi cianotice	roz generalizat

Sarcina neonatologului este aceea ca imediat după expulzie să facă evaluarea nou născutului, să ia decizia şi să treacă la acţiune (resuscitare) în cazul constatării asfixiei.

Resuscitarea nou născutului în sala de naştere

Resuscitarea nou-născutului este iniţiată în sala de naşteri de către o echipă de personal medico-sanitar antrenat special în acest scop, pornindu-se de la ideea că, potenţial, orice nou-născut poate avea nevoie de resuscitare la naştere; din acest motiv, echipa va fi pregătită să intervină prompt în orice moment. Cunoştinţele teoretice vor fi completate cu tehnicitatea gesturilor, care pentru a fi corecte trebuie să fie rapide, eficiente şi utile şi care vor fi exersate anterior prin exerciţii practice pe manechine.

Pentru orice naştere, echipamentul şi personalul medical capabil să intervină eficient trebuie să fie pregătite. Orice naştere trebuie să fie o expectativă armată.

Se recomandă parcurgerea a 3 etape, în următoarea succesiune logică:

A. Permeabilizarea căilor aeriene superioare;
B. Iniţierea respiraţiei;
C. Menţinerea circulaţiei.

Nu în toate cazurile este necesară parcurgerea celor 3 etape, dar succesiunea lor trebuie să urmeze secvenţele recomandate anterior.

A. Permeabilizarea căilor respiratorii

- poziţionarea nou născutului;
- dezobstrucţia gurii, nasului şi chiar a traheei;
- introducerea sondei endotraheale (neobligatoriu).

B. Iniţierea respiraţiei

- stimularea tactilă;
- ventilaţia cu presiune pozitivă:
  - cu balon şi mască;
  - cu balon şi sondă endotraheală.

C. Menţinerea circulaţiei

- masaj cardiac extern;
- medicamente.

Aplicarea întârziată sau inadecvată a acestor măsuri de reanimare le scade eficienţa, hipoxia prelungită fiind la originea unor leziuni cerebrale.

Etapele iniţiale ale reanimării (timp recomandat: 30 secunde).

1. Prevenirea pierderilor de căldură prin plasarea nou născutului sub o sursă de căldură radiantă şi ştergerea lui de lichid amniotic cu un scutec cald, steril, confecţionat dintr-un material absorbant. După folosire, acesta va fi înlocuit cu un altul, uscat. Cu ocazia acestei manevre se realizează şi o uşoară stimulare tactilă menită să declanşeze prima respiraţie.

2. Permeabilizarea căilor respiratorii (după o prealabilă poziţionare corectă a nou născutului, în decubit dorsal şi capul în uşoară extensie) se face cu o sondă moale şi o pară de aspiraţie. Dacă se foloseşte aspiraţia electrică, presiunea trebuie să fie sub 100 mmHg. Se vor aspira blând narinele şi gura; aspiraţia constituie stimulare tactilă.

3. Iniţierea respiraţiei unui nou născut care nu respiră. Primul gest recomandat este stimularea tactilă. Se acceptă doar gesturile blânde, cum sunt lovirea tălpilor cu palma sau degetul sau frecarea blândă a spatelui nou născutului de către mâna reanimatorului. Aceste manevre sunt adesea eficiente, mai ales dacă nou născutul se află în apnee primară. Sunt considerate inadecvate următoarele manevre brutale de stimulare tactilă: lovirea spatelui cu palma, comprimarea cutiei toracice, flexia exagerată a coapselor pe abdomen, dilatarea sfincterului anal, comprese sau băi calde sau reci, îndreptarea unui jet rece de aer sau oxigen către faţa copilului.

Dacă după 2-3 tentative de stimulare tactilă adecvată respiraţia nu se reia, nu se va pierde timpul şi se va trece neîntârziat la ventilaţie pe mască cu presiune pozitivă.

Deşi manevrele descrise par simple, efectuarea lor corectă, în succesiune logică şi în timp de 20-30 secunde, necesită exerciţiu repetat. Această afirmaţie nu trebuie subevaluată.

Dacă nou-născutul respiră bine, are o frecvenţă cardiacă mai mare de 100/minut, dar se menţine cianotic, oxigenarea se poate ameliora prin administrarea de oxigen liber (cu o sondă în apropierea nasului sau pe mască). Dacă se aplică masca şi debitul oxigenului este de 5 l/minut, se asigură un aport de oxigen cu o concentraţie de 60-80%.

Dacă lichidul amniotic conţine fragmente de meconiu, aspiraţia trebuie să fie precoce (imediat după delivrenţa capului, înaintea delivrenţei umerilor) şi viguroasă. Imediat după naştere, se va face intubaţie traheală şi se va aspira pe sonda endotraheală orice reziduu de meconiu, pentru ca pătrunderea lui în căile aeriene inferioare să fie împiedicată. Manevra de intubaţie traheală va fi realizată sub laringoscop, ceea ce presupune prezenţa în sala de naşteri a unei persoane capabile să execute această manevră şi, bineînţeles, a instrumentarului necesar.

4. Ventilaţia cu presiune pozitivă presupune existenţa de echipament dinainte pregătit şi în bună stare de funcţionare, şi anume: balon, mască, sursă de oxigen cu debitmetru şi dipozitiv de amestec cu aerul, sonde de aspiraţie şi echipament pentru intubaţie. Dacă nou născutul nu răspunde prompt şi adecvat la măsurile luate în etapele iniţiale ale reanimării, este necesară folosirea balonului şi a măştii de resuscitare. Balonul poate fi autogonflabil sau se poate utiliza un balon de anestezie (care este colabat în poziţie de repaus şi se umflă atunci când aerul şi oxigenul sunt pompate cu presiune). Balonul autogonflabil se umple automat, fără ajutorul unei surse de gaz comprimat. Balonul autogonflabil este portabil. Sursa de oxigen 100% este obligatorie.

Masca se aplică pe faţa nou născutului, acoperind complet orificiile nazale şi gura. Există măşti cu margini capitonate sau nu. Oricum, masca trebuie să fie adaptată dimensiunilor copilului şi să nu-i acopere ochii. Ventilarea se face cu 20-30 ml pentru fiecare ventilaţie (6-8 ml/kg), de aceea capacitatea balonului trebuie să fie de 250-750 ml. Înainte de folosire, se va verifica funcţionalitatea acestor aparate. Ventilarea nou născutului se va face cu o frecvenţă de 40 compresii/minut.

Pentru a obţine acest ritm, sunt necesare exerciţii, cu ceasul în mână, până se capătă suficientă experienţă pentru a se intra de rutină în acest ritm adecvat.

Presiunea necesară declanşării primei respiraţii este de 30-40 cm H_2O, iar pentru restul respiraţiilor sunt suficienţi 15-20 cm H_2O, valoare presională adecvată. Această presiune poate fi eficient reglată, cu ajutorul manometrului ataşat la tub. Dacă balonul utilizat nu dispune de manometru, la fiecare comprimare a balonului trebuie să se obţină o uşoară ridicare şi coborâre a toracelui nou născutului.

Folosind prompt ventilaţia cu presiune pozitivă pe mască, se obţine o oxigenare adecvată. Ventilaţia cu presiune pozitivă are indicaţie în orice apnee care nu răspunde la stimulare tactilă sau pentru orice frecvenţă cardiacă mai mică decât 100/minut. Prelungirea nejustificată a stimulării tactile creşte riscul leziunilor cerebrale hipoxice.

Ventilaţia asistată cu presiune pozitivă se întrerupe când nou născutul respiră spontan şi are frecvenţa cardiacă mai mare de 100/minut.

După o perioadă de ventilare de 15-30 secunde, va fi evaluată frecvenţa cardiacă (cu stetoscopul plasat pe regiunea precordială). Pentru a nu se pierde timpul, se numără bătăile cardiace timp de 6 secunde şi rezultatul se înmulţeşte cu 10. Avem numărul bătăilor cardiace/minut.

Dacă, în ciuda ventilaţiei, frecvenţa cardiacă se menţine în jur de 80/minut, este necesară intervenţia celei de-a doua manevre de resuscitare, şi anume masajul cardiac extern, pentru efectuarea căruia este necesară intervenţia celei de-a 2-a persoane. În acest moment intră în discuţie eventuala intubaţie.

Bradicardia sub 80/minut este consecinţa hipoxiei, care influenţează atât frecvenţa cardiacă cât şi contractilitatea miocardică, având drept consecinţă scăderea fluxului sanguin spre organele vitale. Dacă după intubaţie şi ventilaţie cu 100% oxigen ritmul cardiac se menţine la circa 60-80/minut, este necesară instituirea masajului cardiac extern.

5. Masajul cardiac extern susţine circulaţia nou născutului aflat în stare de hipoxie. Scopul urmărit este menţinerea unei circulaţii minime necesare supravieţuirii. Masajul cardiac extern se va aplica totdeauna unui nou născut care este deja ventilat (de circa 15-30 secunde) cu oxigen 100% cu presiune pozitivă şi nu răspunde adecvat la această manevră.

Tehnica este relativ simplă şi constă din compresiuni ritmice aplicate asupra sternului, cu indexul şi mediusul aplicate perpendicular pe stern; se realizează o comprimare a cordului pe coloana vertebrală. În acest fel, creşte presiunea intratoracică şi sângele este propulsat în artere, iar când compresiunea înceteză, sângele pătrunde în cord prin vene.

Există şi o a doua tehnică de masaj cardiac extern şi anume „tehnica policelui". În această variantă, se folosesc cele două police pentru a comprima sternul. Cele două mâini ale reanimatorului cuprind toracele nou născutului cu ambele police şi exercită presiune pe stern, în timp ce degetele celor două mâini sprijină spatele copilului. Punctul de presiune pe stern este treimea inferioară a acestuia. Cele două persoane care efectuează reanimarea nou născutului trebuie să fie astfel poziţionate încât să nu se incomodeze reciproc.

Deprimarea sternului trebuie să fie de 1,2-2 cm, iar ritmul de 120 comprimări – deprimări/minut. Este foarte important să se menţină ritmul şi amplitudinea compresiunilor pentru a se asigura o circulaţie adecvată. Eficienţa masajului este dovedită de apariţia pulsului periferic palpabil la una din arterele periferice (carotidă, brahială, radială). Este de dorit să existe coordonare între mişcările ventilatorii şi compresia sternului, astfel ca la a 3-a compresiune toracică să se interpună pătrunderea de oxigen cu presiune, prin ventilaţie asistată. După o perioadă de 30 secunde de masaj cardiac extern, frecvenţa cardiacă trebuie verificată şi masajul cardiac se întrerupe dacă aceasta depăşeşte 80 bătăi/minut.

Dacă nou născutul nu răspunde adecvat la ventilaţia cu presiune pozitivă şi oxigen 100% asociată cu masaj cardiac extern, este necesară administrarea medicaţiei.

6. Medicaţia pentru resuscitare neonatală. Scopul urmărit este stimularea cardiacă, ameliorarea perfuziei tisulare şi restabilirea echilibrului acido-bazic. Căile de administrare sunt următoarele: venele periferice, vena ombilicală şi instilarea endotraheală. Dintre toate acestea, majoritatea neonatologilor preferă vena ombilicală. Cateterul se introduce în vena ombilicală chiar sub tegument (4-5cm pentru nou născutul la termen). Medicaţia pentru resuscitarea neonatală se indică în următoarele 2 eventualităţi: dacă frecvenţa cardiacă rămâne sub 80/minut în ciuda ventilaţiei cu oxigen 100% şi a masajului cardiac extern efectuat timp de un minut sau dacă zgomotele cordului nu sunt perceptibile.

Se recomandă adrenalină, bicarbonat de sodiu (pentru acidoza metabolică confirmată) şi volum expanderi (pentru semne de hipovolemie).

Dacă se suspectează că detresa respiratorie a nou născutului este consecinţa narcoticelor administrate mamei, se recomandă naloxonă clorhidrat (Narcan) în doză de 0,1 mg/kg, i.v. rapid. Este prudent ca medicamentele în dozele şi diluţiile necesare să fie pregătite înaintea naşterii.

Adrenalina (epinefrina) creşte forţa de contracţie şi frecvenţa cardiacă. Este indicată în bradicardie sub 80/minut (care nu a răspuns la metodele de stimulare recomandate anterior), sau dacă zgomotele cordului nu sunt perceptibile. Concentraţia substanţei în fiolă este 1/10.000, iar doza recomandată din aceasta este de 0,1-0,3 ml/kg i.v. Se estimează că frecvenţa cardiacă va creşte la 100/minut la 30 de secunde după administrare. După 5 minute doza se poate repeta, dacă nu s-a obţinut efectul scontat.

Volum-expanderii cresc volumul circulant şi deci ameliorează perfuzia tisulară. Hipovolemia este sugerată de paloare, puls slab bătut asociat cu frecvenţă cardiacă inadecvată, răspuns nesatisfăcător la manevrele de reanimare. Se pot utiliza: sânge integral (0 I, Rh-), albumină umană 5%, ser fiziologic, soluţie Ringer-lactat. Doza recomandată este de 10 ml/kg corp, iar administrarea este i.v. Se contează pe umplerea patului vascular şi scăderea acidozei metabolice prin ameliorarea perfuziei tisulare.

Bicarbonatul de sodiu este indicat în resuscitarea nou născutului hipoxic care prezintă acidoză metabolică demonstrată (pH mai mic decât 7,3). Se recomandă soluţie 0,5 mEq/ml în concentraţie de 4,2%, în doză de 2 mEq/kg, administrată lent i.v. (1 mEq/minut). Conţinutul în sodiu al acestei soluţii hipertone corectează nu numai echilibrul acido-bazic, dar determină şi expansionarea volumului sanguin. Efectul clinic anticipat este creşterea frecvenţei cardiace la minimum 100/minut, la 30 de secunde după întreruperea administrării.

Dacă în ciuda acestor manevre frecvenţa cardiacă rămâne sub 100/minut, se poate lua în considerare repetarea dozei de epinefrină. Înainte de naştere, echipa care va asigura resuscitarea nou născutului se va îngriji să aibă la îndemână sursă de căldură, scutece sterile, sursă de oxigen, mască, balon gonflabil, laringoscop cu lama nr. 1 pentru nou născuţii la termen şi lama nr. 0 pentru prematuri, sondă endotraheală (3,5 mm pentru nou născuţii la termen, 3 mm pentru prematuri mai mari de 1250 g şi 2,5 mm pentru prematuri mai mici), cateter pentru cateterizarea venei ombilicale, soluţie de bicarbonat 0,5 mEq/ml şi soluţie de epinefrină 1/10.000, mănuşi sterile.

NOU NĂSCUTUL CU RISC

Nou născutul cu risc este acel nou născut care este în pericol de morbiditate şi chiar mortalitate mai ridicat decât al celorlalţi copii de aceeaşi vârstă. Enumerarea condiţiilor din tabelul 8.3. are scopul de a pune în stare de alertă personalul secţiilor de obstetrică respectiv neonatologie, asupra unor posibile evenimente patologice de prevăzut în evoluţia acestei categorii de nou născuţi. Datele care se obţin din anamneză trebuie să fie foarte bine cunoscute în momentul naşterii şi sunt necesare măsuri active de supraveghere diferenţiată, inclusiv cea de internare a mamei înainte de expulzie într-un serviciu cu posibilităţi superioare de asistenţă medicală (unităţi medicale de tip terţiar).

Vârsta gestaţională este un criteriu de clasificare a nou născuţilor. Astfel, se vorbeşte de nou născuţi la termen (37-40 săptămâni de gestaţie), prematuri (< 37 săptămâni de gestaţie) sau postmaturi (> 40 săptămâni de gestaţie).

Greutatea la naştere este un alt criteriu de clasificare a nou născuţilor. Astfel, ei pot avea o greutate normală la naştere (2500 – 3990 g) sau o greutate mică la naştere (< 2500 g). Acest grup este subclasificat în continuare după gradul de maturitate în relaţie cu greutatea şi vârsta gestaţională, astfel:

- prematuri adevăraţi, cu vârsta gestaţională concordantă cu greutatea de la naştere;
- dismaturi *(small for gestational age)*, care au greutatea la naştere inferioară vârstei gestaţionale, ceea ce sugerează existenţa unui sindrom de insuficienţă placentară;
- prematurii cu greutate foarte mică la naştere *(very low birth weight)*, cunoscuţi în literatura internaţională ca VLBW. Aceştia au greutatea mai mică de 1500 g. Cei care supravieţuiesc au peste 650 g la naştere. Acest grup de copii are un risc crescut de morbiditate şi mortalitate. Patologia acestor prematuri este deosebit de complexă, greu de controlat. Greutatea foarte mică impune prelungirea duratei de spitalizare în secţia de neonatologie şi aceasta este grevată de creşterea enormă a riscului de infecţii nozocomiale cu germeni rezistenţi la antibioterapia curentă. Salvarea copiilor din acest subgrup reprezintă o piatră de încercare pentru medicul neonatolog şi exprimă, în fond, gradul de dezvoltare a acestei specialităţi în acel departament sau în acea ţară.

Nou născutul cu greutate mică la naştere

Prematuritatea

Un nou născut cu o vârstă gestaţională sub 37 săptămâni (mai mic de 259 zile, calculat în funcţie de data ultimei menstruaţii) este un prematur. Incidenţa prematurităţii variază între 10 şi 15% dintre naşteri, în funcţie de o multitudine de factori sociali şi medicali. Cauzele prematurităţii sunt incluse în tabelul referitor la nou născutul cu risc (tabelul 8.3.). Acestea sunt următoarele:

- nivel socio-economic scăzut (sărăcie, clase sociale defavorizate);
- vârsta extremă a mamei (sub 16 ani, peste 40 de ani);
- activitatea profesională a mamei (stres, activitate fizică prelungită şi grea);
- boli acute şi cronice ale mamei;
- multiparitate;
- alte naşteri premature în antecedente;

Tabel 8.3. Nou născutul cu risc

Cauze materne	Cauze fetale
Vârsta mamei	- gestaţii multiple;
- peste 40 ani;	- sindrom de insuficienţă placentară;
- sub 16 ani.	- macrosomie;
Factori personali	- poziţii fetale anormale;
- nivel socio-economic scăzut;	- boli congenitale de cord;
- fumat;	- aritmii supraventriculare cu debut intrauterin sau la naştere;
- consum de alcool;	- acidoză;
- consum de droguri;	- polihidramnios (anencefalie, anomalii neuromusculare, tulburări de deglutiţie, atrezie de esofag, chilotorax, hernie diafragmatică, omfalocel, anemie, hidrops, infecţie intrauterină);
- subalimentaţie;	- oligohidramnios (postmaturitate, insuficienţă placentară, agenezie renală, hipoplazie pulmonară).
- traumatisme fizice.	*Condiţii legate de naştere şi expulzie*
Boli ale mamei	- prematuritate;
- diabet zaharat;	- febră, hipertensiune maternă;
- boli renale;	- travaliu precipitat;
- infecţii urinare;	- prolabare de cordon;
- boli cardiace, pulmonare;	- prezentaţie anormală;
- hipertensiune arterială (eclampsie);	- tetanie uterină;
- anemie;	- lichid amniotic contaminat cu meconiu;
- izoimunizare;	- operaţie cezariană;
- trombocitopenie;	- analgezie obstetricală;
- medicaţie cronică (anticonvulsivantă);	- anomalii de placentă - mică
- anamneză obstetricală patologică;	- mare
- infertilitate;	- vase praevia;
- alte naşteri cu icter precoce neonatal, detresă respiratorie;	*Condiţii imediate perinatale*
- sângerări precoce în sarcină;	- prematuritate, postmaturitate;
- hipertermie;	- scor Apgar mic la 1 minut sau la 5 minute după naştere;
- sângerări de al 3-lea trimestru;	- paloare;
- alte naşteri premature;	- şoc neonatal;
- ruptura prematură de membrane amniotice;	- infecţia lichidului amniotic.
- infecţii TORCH.	

- factori obstetricali: malformaţii uterine, irigaţie placentară inadecvată prin tromboza arterelor spirale şi intraviloase care pot condiţiona pre-eclampsie, *abruptio placentae*, greutate mică pentru vârsta gestaţiei la naştere, cervix incompetent, ruptura prematură a membranelor amniotice, urmată de amniotită;
- factori fetali: izoimunizare, sindrom de insuficienţă placentară.

Prematuritatea însăşi este un factor de risc datorită imaturităţii organelor şi sistemelor, prin gestaţie scurtă şi dificultăţi de adaptare la viaţa extrauterină. Patologia prematurului este complexă şi va fi tratată pe larg în acest capitol. Enumerăm mai jos problemele de morbiditate care sunt de expectat.

Riscuri pe termen scurt

- *Aparat respirator:* detresă respiratorie prin deficienţa de surfactant sau crize de apnee prin imaturitatea centrului respirator, displazie bronhopulmonară.
- *Sistem nervos:* hemoragie cerebrală periventriculară.
- *Aparat cardiovascular:* şoc neonatal, în special şoc septic. Persistenţa canalului arterial poate favoriza apariţia insuficienţei cardiace prin supraîncărcare volumetrică pulmonară.
- *Hematologic:* anemie de diferite cauze, inclusiv hemoliză septică, hiperbilirubinemie indirectă cu risc de icter nuclear.
- *Nutriţional:* dificultăţile de alimentaţie şi toleranţa digestivă scăzută fac dificilă asigurarea unui aport nutriţional adecvat pentru o creştere postnatală într-un ritm comparabil cu ritmul de creştere intrauterină.
- *Gastrointestinal:* enterocolita ulcero-necrotică, mai frecventă cu cât vârsta gestaţională este mai mică.
- *Tulburări de termoreglare:* risc de hipotermie şi hipertermie.
- *Imunologic:* marile deficienţe ale apărării imune (celulare şi umorale) expun prematurul la riscul infecţiilor nozocomiale, extrem de dificil de controlat în condiţiile unei flore de spital tot mai puţin sensibilă la antibioticele curente şi în condiţii de austeritate economică.
- *Oftalmologic:* retinopatia prin prematuritate.

Riscuri ale prematurităţii pe termen lung

Retardul mental şi paralizia cerebrală sunt mai probabile la foştii prematuri. Există riscul afectării senzoriale (surditate, scăderea acuităţii vizuale până la cecitate prin retinopatie prin prematuritate) şi al displaziei bronhopulmonare, risc de infecţii respiratorii repetate şi

de infecţii mai frecvente cu virus sinciţial respirator, hiperreactivitatea căilor respiratorii şi sindrom bronhoobstructiv recurent, distrofie şi anemie feriprivă prin prematuritate.

Mortalitatea prematurilor este mai ridicată decât a nou născuţilor la termen şi, în cadrul mortalităţii infantile (care în SUA este de 7,6‰, iar în România anului 2000 a fost de 20,15 ‰), prematurii reprezintă aproximativ 2/3 din copiii decedaţi înaintea vârstei de un an.

Dismaturitatea

Denumirea anglosaxonă prescurtată a acestei categorii de copii este de SGA (*small for gestational age*). Deşi nu există o definiţie unitară pentru acest subgrup de copii, sunt incluşi în categoria dismaturilor acei nou născuţi care au greutatea mai mică cu 2 DS faţă de greutatea corespunzătoare vârstei gestaţionale sau faţă de copiii a căror greutate la naştere este situată sub percentila 10 pentru vârsta gestaţională (curbele Lubchenco). Există numeroase diagrame şi tabele care permit această încadrare. Dismaturii reprezintă aproximativ 1/3 dintre nou născuţii cu greutate mică la naştere. Factorii materni şi sindromul insuficienţei placentare constituie cauzele determinante ale dismaturităţii alături de celelalte condiţii prezentate în tabel. Dintre factorii fetali trebuie reamintite bolile genetice, anomaliile cromozomiale, malformaţiile (sistem nervos, schelet), infecţiile intrauterine, dintre care rubeola (60%) şi boala incluziilor citomegalice (40%) pot condiţiona SGA.

În principiu, diagnosticul poate fi stabilit prenatal prin ultrasonografie. Ecografia Doppler poate evalua fluxul sanguin placentar şi diagnostichează insuficienţa uteroplacentară. Amniocenteza (la 10-14 săptămâni) permite diagnosticul unor boli genetice şi permite efectuarea cariotipului fetal (se pot identifica astfel 73% dintre anomaliile cromozomiale). Mai recent, în centrele foarte bine utilate, analiza ADN permite stabilirea diagnosticului de alfa-talasemie, distrofie musculară Duchènne şi Becker, fibroză chistică. Biopsia corionică (10-12 săptămâni de gestaţie) permite argumentarea diagnosticului genetic.

Naşterea înainte de termen, de obicei prin cezariană, va fi luată în discuţie dacă se consideră că riscul prematurităţii nu întrece riscul continuării sarcinii. Accelerarea maturării pulmonare, prin steroizi administraţi mamei cu câteva zile înaintea naşterii, este o metodă recent utilizată, cu rezultate remarcabile.

Nou născutul dismatur va fi evaluat postnatal prin *indexul ponderal*, care va cuantifica deficitul ponderal.

$$Ip = \frac{\text{greutatea (g) x100}}{\text{talie (cm)}}$$

Tabloul clinic este al unui nou născut „slab". Examinarea placentei are o importanţă mai mare decât în alte circumstanţe. Se vor avea în vedere cele mai probabile situaţii patologice asociate, cum ar fi sindromul aspiraţiei de meconiu, hemoragia pulmonară, persistenţa hipertensiunii arteriale pulmonare fetale la nou născut, hipotermia, hipoglicemia, hipocalcemia, policitemia.

Nutriţia dismaturului presupune începerea cât mai precoce a aportului oral, iar dacă nou născutul este sever depresat, a alimentaţiei parenterale. Se va avea în vedere faptul că aceşti copii necesită un număr mai mare de calorii/kg, pentru a se obţine un ritm de creştere acceptabil. Este necesară monitorizarea nivelelor serice ale glicemiei şi calcemiei, la intervale scurte (6-10 ore).

Riscul copiilor dismaturi de a avea un ritm de creştere postnatal nesatisfăcător sau un handicap mental este foarte mare. Se consideră că, la o greutate mai mică de 1700 g la naştere, afectarea dezvoltării sistemului nervos este foarte probabilă, chiar în absenţa unor aberaţii cromozomiale asociate.

Riscul de moarte perinatală nu este mai mare decât al prematurilor adevăraţi, în schimb există riscuri suplimentare pentru morbiditate recurentă până la vârsta de 1 an.

Prematurii cu greutate foarte mică la naştere

Prin consens, în acest subgrup au fost incluşi toţi nou născuţii cu greutate mai mică de 1500 g (*very low birth weight infants* – VLBW). Aceşti copii au cel mai mare risc de mortalitate şi morbiditate precoce şi tardivă, de aceea se recomandă să fie asistaţi doar în secţii de neonatologie foarte bine utilate, în unităţi sanitare de tip terţiar. Supravieţuirea acestor copii s-a ameliorat remarcabil în ultimele decenii. În anii '60 aveau 50% şansă de supravieţuire nou născuţii cu durata sarcinii de 30-31 săptămâni, în 1990 durata gestaţiei care putea să asigure supravieţuirea a jumătate din cazuri a scăzut la 24 săptămâni, pentru ca la sfârşitul mileniului, în unele centre foarte bine dotate, să se obţină o supravieţuire de 20% pentru nou născuţii prematuri, după o gestaţie de 23 de săptămâni. Având în vedere posibilităţile actuale de reanimare „agresivă" a VLBW, se tinde ca acest procent să ajungă în curând la 50%. În lumina cunoştinţelor actuale, se estimează un procent ridicat de afectaţi neuropsihic, prin leucomalacie periventriculară, printre copiii „rezolvaţi" favorabil în secţiile de terapie intensivă neonatală. Este preferabil ca mamei să i se administreze înainte de naştere corticoizi parenteral, despre care s-a dovedit că scad remarcabil riscul apariţiei detresei respiratorii prin deficit de surfactant. Se estimează următoarele relaţii între greutatea la naştere şi vârsta gestaţională: 24 săptămâni = 600 g; 25 săptămâni = 750 g; 26 săptămâni = 850 g; 27 săptămâni = 1000 g. Sub 23 săptămâni (greutatea sub 500 g) supravieţuirea nu este posibilă, iar între 25 şi 27 săptămâni riscul de deces depinde mult de locul unde se face raportarea.

Se face întotdeauna resuscitare postnatală, dar părinţii trebuie informaţi asupra riscurilor potenţiale de infecţie

sistemică, sindrom al detresei respiratorii prin deficit de surfactant şi de hemoragie intraventriculară cu previzibile sechele – retinopatie prin prematuritate, surditate.

Supravegherea diferenţiată a VLBW presupune monitorizarea următoarelor funcţii:

1. Supravieţuirea este scopul imediat care trebuie urmărit şi primele 24 de ore de viaţă reprezintă perioada cea mai critică.

2. Încălzirea nou născutului cu o sursă specială de căldură radiantă, apoi în incubator, după ce a fost şters cu material uscat.

3. Suport ventilator, necesar în foarte multe cazuri. În opinia unor autori, în toate cazurile se utilizează aparate cu presiune pozitivă şi se recurge la administrarea preventivă de surfactant. Lipsa de răspuns la ventilaţia pe mască cu presiune pozitivă nu trebuie să conducă la abandonarea cazului, ci trebuie să fie urmată de metode mai laborioase de asistenţă respiratorie (intubaţie de exemplu).

4. Administrarea parenterală de lichide este obligatorie. Volumele adecvate vor fi calculate în funcţie de greutate, pierderi urinare, folosirea concomitentă a surselor de căldură radiantă. Pentru greutatea de 1000 g se recomandă 120-130 ml/kg/zi, cantitate ce va creşte la 140-200 ml/kg/zi pentru prematurul de 600 g. În paralel, vor fi monitorizate greutatea, presiunea arterială, debitul urinar, nivelul electroliţilor serici. Glicemia va fi menţinută la minimum 40 mg/dl. Soluţiile de glucoză recomandate vor avea o concentraţie de 7,5-10% (nu mai mult!). Cantitatea de glucoză infuzată va fi de 4-10 mg/kg/minut, în medie 6-7 mg/kg/minut.

5. Nutriţia acestei categorii de copii constituie cheia de boltă pentru evoluţia ulterioară. În primele zile, este posibil ca ei să fie alimentaţi exclusiv parenteral dar *cât mai curând posibil* se va trece la nutriţie enterală, iniţial pe sondă gastrică cu infuzie continuă. Toleranţa alimentară bună exclude reziduurile gastrice, vărsăturile, distensia abdominală. Momentul trecerii la alimentaţia în bolus este dificil de prevăzut, iar intoleranţa la alimente reprezintă de fapt semnalul unei complicaţii redutabile, enterocolita ulcero-necrotică (EUN). Indiferent de situaţie, copilul trebuie să primească totuşi un minimum de lapte pe cale orală, 10 ml/kg/zi, lapte de mamă, aşa numita *alimentaţie trofică,* care nu asigură nevoile nutritive şi calorice, dar susţine funcţionalitatea epiteliului intestinal. Alimentul ideal pentru VLBW rămâne laptele de mamă, suplimentat cu formule speciale pentru prematuri. Modul de administrare va fi diferenţiat pentru fiecare copil în parte, calea enterală fiind recomandată preferenţial (tabel 8.4.). Un reziduu gastric la interval de 3 ore după alimentarea prin gavaj semnalează, de obicei, o infecţie sistemică.

Volumul de lapte se creşte progresiv, în ritmul sugerat de tabel, până se ajunge la cantitatea de > 100 ml/kg/zi, dar nu se va creşte cu mai mult de 30 ml/zi pentru un prematur cu greutatea < 1500 g. În final, volumul de lapte va ajunge la 140-160 ml/kg/zi, administrat pe sondă gastrică în infuzie continuă (cu pompa) sau, mai bine, în bolus (gavaj intermitent). Infuzia continuă este recomandată prematurilor < 1000 g sau celor cu instabilitate funcţională perinatală. Hotărârea de alimentaţie enterală a VLBW se ia în funcţie de starea clinică şi stabilitatea metabolică. Ea se amână pentru copiii cu instabilitate hemodinamică, crize frecvente de apnee, sepsis, asfixie perinatală. Alimentaţia enterală este posibilă din prima zi de viaţă la prematurii > 1500 g şi > 32 săptămâni, fără probleme perinatale. Alimentaţia trofică (10 ml/kg/zi) se recomandă în toate cazurile, începând din ziua a 2-a – a 3-a de viaţă. Cantitatea totală se împarte în 3-4 prize zilnice.

Singura contraindicaţie absolută a alimentaţiei enterale o constitue EUN.

Pe măsură ce se poate creşte cantitativ aportul oral, se va scădea corespunzător cantitatea de lichide administrată parenteral, pentru ca aportul total zilnic să rămână acelaşi.

6. Administrarea profilactică de gama globulină pe cale i.v. este recunoscută ca o metodă deosebit de eficientă pentru prevenirea sepsis-ului neonatal cu debut tardiv (după a 7-a zi). Doza recomandată este de 500-700 mg/kg/doză, administrată în interval de 4-6 ore, începând cu a 3-7-a zi de viaţă şi repetată la interval de 7-14 zile.

Tabel 8.4. Cantităţile de lapte de administrat prin gavaj la prematurii foarte mici în primele zile de viaţă*

Greutate copil (g)	Volum iniţial (ml/kg/zi)	Creşterea zilnică a cantităţii de lapte (ml)
< 800	10	10 – 20
800 – 1000	10 – 20	10 – 20
1001 – 1250	20	20 – 30
1251 – 1500	30	30
1501 – 1800	30 – 40	30 – 40
1801 – 2500	40	40 – 50
> 2500	50	50

*Aceste calcule nu se aplică prematurilor care sug singuri la sânul mamei.

7. Nutriţia paranterală totală este uneori necesară. VLBW tolerează, de obicei, doar un ritm de 6-8 mg/kg/minut glucoză. Intoleranţa la cantitatea mai mare de glucoză se manifestă prin hiperglicemie, hiperosmolaritate, glicozurie şi diureză osmotică. Aportul de glucoză se asigură prin soluţii de concentraţie 5-10%. Aportul de proteine (obligatoriu) va fi asigurat de soluţii de aminoacizi pentru uz pediatric, care conţin 0,5-3 g/aa/dl. Se începe cu o cantitate de 0,5-1 g/kg/zi şi se creşte progresiv volumul, până la un optimum de 3 g/kg/zi. Administrarea de lipide parenteral va avea drept surse emulsii de lipide în concentraţie de 10-20%, la prematuri fiind de preferat soluţiile 10%. Doza iniţială va fi de 0,5 g/kg/zi. Se creşte progresiv volumul, până la cantitatea de 2-3 g/kg/zi. Ritmul zilnic de creştere va fi strict individualizat. Concentraţia electrolitică a soluţiilor va fi de maximum 40 mEq/kg/l K^+ şi de 30 mEq/kg/l Na^+. Întreaga tubulatură de perfuzie va fi înlocuită la 48-72 de ore. Perfuzia venoasă centrală creşte remarcabil riscul infecţiei sistemice – şi oricum medicaţia va fi administrată pe venă periferică, printr-o perfuzie paralelă. Adausul de minerale, vitamine şi oligoelemente este strict obligatoriu în nutriţia parenterală. Durata prelungită a alimentaţiei parenterale creşte riscul de infecţie, steatoză hepatică şi sindrom colestatic. Unii copii cu VLBW dezvoltă acidoză şi retenţie azotată, chiar la un aport de 3 g proteine/kg/zi. Hiperbilirubinemia, trombocitopenia, hipercolesterolemia şi sângerările anormale contraindică emulsia de lipide parenteral.

Riscurile evoluţiei prematurilor cu VLBW

a) Problemele neurologice sunt cele mai probabile, dacă prematuritatea se asociază cu hemoragia intracraniană sau cu leucomalacia periventriculară. Aceşti prematuri pot dezvolta paralizie cerebrală, convulsii, hidrocefalie, surditate, retard mental sau tulburări ale acuităţii vizuale prin retinopatie prin prematuritate (ROP). Riscul handicapului neurologic şi neurosenzorial creşte cu cât greutatea la naştere a fost mai mică, fiind de 10% pentru copiii de 800-1000 g asistaţi în centre de referinţă şi scăzând la 5% pentru cei de 1000-1500 g la naştere. Riscul global de handicap neurologic este de 10% şi a rămas staţionar în ultimii 20 de ani. Screening-ul pentru ROP trebuie început la 6-8 săptămâni.

b) Displazia bronhopulmonară şi hiperreactivitatea căilor respiratorii constituie evenimente previzibile în evoluţia acestei categorii de copii. Procentul afectării respiratorii este de 5-35% din totalul cazurilor şi rezolvarea simptomelor se aşteaptă abia după vârsta de 2 ani. Hiperreactivitatea căilor respiratorii se înregistrează la 20% dintre foştii prematuri şi se manifestă prin sindrom bronho-obstructiv permanent/recurent, care necesită terapie inhalatorie continuă la domiciliu cu substanţe bronhodilatatoare sau chiar corticoterapie.

c) Tulburările de creştere postnatală sunt asociate mai frecvent cu deficienţe de îngrijire, mediu social precar, malformaţii, spitalizări repetate, infecţii nozocomiale recurente etc. Ajungând la vârsta şcolară, aceşti copii au talia şi greutatea sub percentila 50. Se pot asocia posibile tulburări de comportament, IQ sub 60-70.

d) Rahitismul şi anemia prin prematuritate sunt previzibile, dar uşor de prevenit şi tratat prin administrare profilactică precoce de vitamina D şi preparate orale de fier (după vârsta de 2 luni).

Mortalitatea perinatală raportată la VLBW este de 29%, dintre care doar EUN reprezintă 2,9% dintre cazuri. Supravieţuiesc mai mult feţii de sex feminin dintre toţi cei cu greutatea < 800 g. Operaţia cezariană pare a avea efect favorabil asupra supravieţuirii în primele 24 de ore. Se ridică importante probleme de etică medicală referitor la resuscitarea cu mijloace eroice a acestor copii aflaţi la limita viabilităţii.

Nou născutul cu greutate mare la naştere (macrosomia)

Greutatea mare la naştere (mai mare de 4000 g) constituie un factor de risc atât pentru mamă cât şi pentru copil.

Cauzele macrosomiei conduc la creştere prenatală excesivă (peste percentila 90 în curbele Lubchenco); ele pot fi primitive sau secundare. Dintre cauzele primitive se citează: transpoziţia de vase mari, sindrom Sotos, sindrom Wiedemann-Beckwith, hamartoame. În toate aceste sindroame se citează creştere intrauterină exagerată, asociată cu diferite anomalii. Dintre cauzele secundare de macrosomie, pe primul loc se situează anomaliile metabolismului glucozei, mai ales diabetul insulinodependent la mamă sau diabetul gestaţional. Sarcina femeilor diabetice se caracterizează prin hiperglicemie în al 3-lea trimestru. Glucoza traversează placenta prin difuziune facilitată şi fătul beneficiază de 75% din concentraţia de glucoză a mamei. Fătul reacţionează prin creşterea secreţiei de insulină şi devine hiperinsulinemic şi excesiv de anabolic. Glicogenul se acumulează în ficat iar sinteza de trigliceride în celulele adipoase şi grăsimea subcutanată cresc. Copilul ia mult în dimensiuni prenatal, datorită problemelor de homeostazie ale mamei. Creşterea dimensiunilor copilului nu se însoţeşte de accelerarea maturizării. Aceşti copii giganţi sunt mai puţin maturi decât îi arată dimensiunile. Dificultăţile de trecere la viaţa extrauterină ţin nu numai de dimensiunile lor neobişnuite, ci şi de starea precară a metabolismului lor. Aceşti copii nu rezistă regimului hipocaloric tranzitoriu care urmează pensării cordonului ombilical, pentru că hiperinsulinismul scade în mod nedorit glicemia. Copilul prezintă concomitent hipoglucagonemie, secundară supresiei celulelor α-pancreatice, prin supraactivitatea celulelor β-pancreatice. În afară de riscul hipoglicemiei, copiii mamelor diabetice

au risc crescut de detresă respiratorie idiopatică, dar şi de hipocalcemie, policitemie, tromboza venei renale. Unii macrosomi nu provin însă din mame diabetice. Uneori, greutatea mare la naştere reflectă creşterea volumului extracelular secundară creşterii placentei în caz de anasarcă fetoplacentară sau de corioangiom placentar. Femeile obeze nasc adesea cu feţi cu greutatea peste 4000 g. Pentru definirea obezităţii mamei se ia drept criteriu excesul ponderal de peste 15%, în afara sarcinii; 33,3% dintre copiii femeilor obeze sunt macrosomi. Analizând relaţia macrosomie-diabet, se constată că mai puţin de 10% dintre mamele copiilor macrosomi suferă de diabet.

Riscul matern şi complicaţii. Multiparitatea (mai mare de 4), obezitatea maternă anterioară sarcinii, îngrăşarea excesivă în timpul sarcinii sau sarcina supramatură (mai mare de 294 zile) sunt cauze care condiţionează apariţia macrosomiei. O primă consecinţă pentru mamă este creşterea disproporţiei cefalo-pelvice, ceea ce determină travaliu prelungit, necesitatea administrării ocitocicelor la naştere, travaliu greu, intervenţie cezariană. Creşterea excesivă a fătului în viaţa intrauterină creşte riscul matern pentru complicaţii obstetricale şi influenţează chiar mortalitatea maternă.

Riscul fetal şi complicaţii. Macrosomii au risc crescut (imprevizibil) pentru traumatism obstetrical, ceea ce interferează mortalitatea perinatală şi neonatală. Copiii suferă de asfixie severă, traumatism obstetrical cu hemoragie intracraniană, hematom cranian, fractură de claviculă sau paralizie de plex brahial. Policitemia şi hiperbilirubinemia neonatală sunt alte complicaţii posibile. Atât mama copilului cât şi nou-născutul macrosom sunt consideraţi persoane cu risc crescut.

Sindromul de postmaturitate

Prelungirea vieţii intrauterine peste 42 săptămâni este la originea acestui sindrom. Cu cât durata sarcinii se prelungeşte, cu atât creşte riscul de deprivare nutriţională intrauterină. În funcţie de durata suplimentară petrecută intrauterin, copilul se naşte cu tegumente uscate, „mâini de spălătoreasă", ţesut celular subcutanat diminuat, ochi deschişi şi foarte vioi. În unele cazuri, tegumentele sunt impregnate cu meconiu şi riscul de deces perinatal este mai ridicat decât la alte categorii de copii. Există o relaţie între greutatea placentei şi riscul de mortalitate postnatală. Se recomandă ca, după scurgerea intervalului celor 42 de săptămâni de gestaţie, să se efectueze operaţia cezariană. Dintre complicaţiile postnatale posibile se citează tulburări metabolice (hiperglicemie, hipocalcemie), sindromul aspiraţiei de meconiu, policitemie, hipertensiune pulmonară persistentă.

ASFIXIA PERINATALĂ

Sunt incluse în acest sindrom totalitatea suferinţelor pe care le provoacă aportul scăzut de oxigen (hipoxia) sau tulburările de perfuzie cu sânge oxigenat (ischemia) la nivelul diferitelor organe ale fătului sau nou născutului. Deşi efectele hipoxiei sunt diferite de cele ale ischemiei, ambele mecanisme participă la realizarea injuriei hipoxic-ischemice.

Incidenţa asfixiei perinatale este de 1-1,5%, dar se ridică la 9% dacă ne referim la copiii născuţi după o gestaţie mai scurtă de 36 săptămâni. Pentru nou născuţii la termen se remarcă un procent mai ridicat în rândul copiilor născuţi din mame diabetice, al dismaturilor şi al copiilor născuţi în prezentaţie pelviană.

Etiopatogenia asfixiei perinatale

Insuficienţa placentară, prin imposibilitatea de a asigura o cantitate adecvată de oxigen şi de a asigura eliminarea CO_2, este principala cauză de hipoxie antepartum.

În cazul unei naşteri normale, în timpul contracţiilor uterine fluxul sanguin către făt se reduce, astfel că orice nou născut are o rezervă mică de oxigen în momentul naşterii. Deceleraţia apare doar la o scădere a presiunii paţiale a oxigenului (PO_2) la mai puţin de 20 mm Hg şi o saturaţie a oxigenului de sub 30%.

Oricare dintre factorii care intervin suplimentar pot compromite aportul de oxigen la făt, fie că este vorba de scăderea oxigenării organismului matern, scăderea fluxului sanguin placentar, afectarea schimbului de gaze dintre făt şi placentă sau creşterea nevoilor de oxigen ale fătului. Aceste situaţii apar în caz de hipertensiune maternă (eclampsie, preeclampsie), hipotensiune maternă, diabet matern, infarct sau fibroză placentară, *abruptio placentae*, compresiunea sau prolabarea cordonului ombilical, hidrops fetal sau placentar, postmaturitate, dismaturitate.

Hipoxia fetală conduce imediat la apariţia unor reflexe menite să corecteze situaţia nou creată. Astfel, fluxul sanguin este deviat preferenţial spre creier, cord, glande suprarenale, în timp ce alte viscere, cum sunt plămânul, ficatul, intestinul şi rinichiul sunt irigate mai puţin. Se produce o redistribuire a sângelui în circulaţie. În hipoxia uşoară apar tahicardie moderată, creşterea presiunii arteriale fetale, fără modificarea importantă a debitului cardiac. Pe măsură ce hipoxia intrauterină (i.u.) este mai profundă şi se adaugă acidoza, se remarcă scăderea numărului de bătăi cardiace şi hipotensiune arterială, ceea ce compromite irigarea organelor şi sistemelor.

Asfixia perinatală debutează în 50% dintre cazuri prenatal, în condiţiile amintite. În alte 40% dintre cazuri, asfixia se instalează intrapartum, fie prin depresia centrului respirator prin hipnotice administrate mamei, fie prin obstrucţia mecanică a căilor aeriene superioare, prin aspiraţie de meconiu sau de lichid amniotic; mai pot interveni malformaţii care împiedică expansiunea pulmonilor, cum ar fi de exemplu hernia diafragmatică sau hipotonia extremă a muşchilor respiratori din boala Werdnig-Hoffmann cu debut intrauterin.

Monitorizarea ritmului cardiac fetal şi cercetarea pH-ului fetal prin recoltarea de sânge din scalp în timpul delivrenţei constituie metode de supraveghere activă a injuriei hipoxic-ischemice presupusă în sarcinile cu risc. Un pH fetal sub 7 indică asfixie intrauterină prelungită. Lichidul amniotic contaminat cu meconiu atrage atenţia asupra asfixiei fetale. Decizia de a practica cezariană pentru a scurta timpul vaginal al expulziei intră în discuţie în faţa dovezilor de suferinţă fetală i.u.

Nou născutul cu asfixie la naştere se plasează la valori de 2-3 ale scorului Apgar. Pentru prematurii foarte mici, un scor Apgar mic nu indică în mod necesar asfixie i.u., el putându-se datora şi altor factori (integritatea aparatului cardiovascular).

Cele mai afectate organe în asfixia perinatală sunt sistemul nervos, cordul şi rinichiul.

Injuria hipoxic-ischemică cerebrală

Hipoxia favorizează apariţia acidozei, scăderea pH-ului, glicoliza anaerobă ineficientă în generarea ATP. Hipoxia prelungită favorizează un debit cardiac scăzut, care compromite fluxul sanguin cerebral şi, curând, insulta cerebrală este hipoxic-ischemică. Se constituie leziuni hipoxic-ischemice, cum sunt necrozele multifocale corticale, ce vor conduce mai târziu la encefalomalacie chistică sau leucomalacie periventriculară, caracteristică asfixiei i.u. a prematurilor, cu afectarea preponderentă a substanţei albe periventriculare printr-un defect de irigare a acestei zone foarte vulnerabile, necroză neuronală selectivă sau necroza nucleilor talamici şi a ganglionilor bazali. Tiparul de afectare nu este previzibil, dar ceea ce este sigur este că o asfixie prelungită creşte riscul unor leziuni întinse ale substanţei cerebrale.

Clinica sindromului hipoxic-ischemic perinatal este variabilă, de la forme medii la forme foarte severe, ultimele ameninţătoare de viaţă. Starea de conştienţă este adesea afectată, cu semne de disfuncţie cerebrală, de la stupoare la comă, tulburări ale ritmului respirator, mişcări rotatorii ale globilor oculari, tulburări de supt, convulsii care survin în următoarele 6-24 ore, criză de apnee (sugerând afectarea trunchiului cerebral). În formele severe de asfixie, moartea cerebrală survine la 24-72 ore după naştere. În aceste cazuri de asfixie severă şi prelungită, se adaugă semnele de suferinţă din partea altor organe sau sisteme (cord, rinichi). Se remarcă semnele de necroză tubulară acută (oligoanurie). În cazul supravieţuirii bolnavului, riscul sechelelor neurologice definitive este foarte ridicat.

Pentru obiectivarea leziunilor, se pot utiliza metode imagistice (ecografie transfontanelară, CT cerebral, RMN). Mai puţin importante pentru evaluarea imediată se dovedesc a fi EEG sau potenţialele evocate, cu valoare diagnostică mai importantă, în schimb, în perioada sechelară. Un marker de ischemie cerebrală recent intrat în uz este NSE (*neuron specific enolaza*) al cărui nivel crescut în LCR (> 25 mg/ml) constituie un martor al injuriei hipoxic-ischemic cerebrale. Diagnosticul diferenţial cu alte afectări neurologice neonatale are în vedere: anomalii structurale ale SNC, hemoragia meningo-cerebrală, infecţii, boli metabolice. Pentru encefalopatia hipoxic-ischemică pledează un scor Apgar sub 3 la 5 şi 10 minute după naştere, bradicardie fetală sub 60/minut, acidoză antenatală de aproximativ o oră, convulsii neonatale în primele 24-48 ore după naştere, necesitatea resuscitării respiratorii cu presiune pozitivă prelungită (> 5 minute).

Tratamentul asfixiei perinatale

1. Oxigenarea este esenţială în orice stare asfixică. Saturaţia de oxigen va fi controlată prin puls-oximetrie şi menţinută prin oxigenoterapie pe mască, în incubator sau prin ventilaţie cu presiune pozitivă.

2. Hipercapnia condiţionează vasodilataţia cerebrală şi face posibilă extinderea zonelor de infarct cerebral, în schimb hipocapnia scade fluxul sanguin cerebral. Nivelul CO_2 va fi menţinut în limite normale, utilizând la nevoie aparatura de ventilaţie.

3. Menţinerea perfuziei cerebrale la nivelul optim este un imperativ. Presiunea ridicată de perfuzie creşte riscul de hemoragie cerebrală (în matricea germinală sau intraventriculară la prematuri). Reperfuzia excesivă a zonelor de infarct cerebral, prin folosirea de volum expanderi sau bicarbonat de sodiu favorizează hemoragia cerebrală intraventriculară. Pentru un flux cerebral normal, presiunea arterială sistemică va fi menţinută la valori de 35-40 mmHg pentru prematuri (1000-2000 g) şi de 45-50 mmHg pentru nou născuţii la termen. Valorile recomandate ale presiunii venoase centrale sunt de 5-8 mmHg pentru sugarii la termen şi de 3-5 mmHg pentru prematuri. Este de dorit monitorizarea fluxului sanguin cerebral, dacă aceasta este posibilă.

4. Menţinerea glicemiei la un nivel de 75-100 mg/dl. Hipoglicemia survine adesea în cazurile de asfixie, fiind precedată uneori de scurte perioade de hiperglicemie. Dozele uzuale recomandate de glucoză (5-8 mg/kg/minut la prematur) nu previn întotdeauna hipoglicemia. Convulsiile care survin în evoluţia acestor cazuri pot fi hipoglicemice.

5. Menţinerea temperaturii corporale.

6. Menţinerea unui nivel normal al calcemiei, hipocalcemia fiind una dintre anomaliile metabolice cel mai frecvent întâlnite în perioadele postasfixice.

7. Convulsiile din primele 2 zile de viaţă se întâlnesc la 50% dintre prematurii cu sindrom hipoxic-ischemic. Afirmaţia conform căreia convulsiile frecvente agravează leziunile cerebrale preexistente este controversată. Diferenţierea dintre convulsiile adevărate şi miocloniile ritmice segmentale este adesea dificilă şi presupune observaţie clinică atentă. Tratamentul convulsiilor neonatale se va face cu fenobarbital pentru administrare

iv, 20 mg/kg/doză, urmat de o doză de întreţinere de 3,5 mg/kg/zi. Medicamentul de a doua alegere este fenitoin, în doza de încărcare de 20 mg/kg iv, urmat de o doză de întreţinere de 4-8 mg/kg/zi.

Se vor exclude cauzele metabolice de convulsii (hipoglicemie, hipocalcemie şi hiponatremie care vor fi corectate). Benzodiazepinele rămân medicamentele de *a treia alegere*. Se poate administra totuşi Lorazepam 0,05-0,10 mg/kg/doză iv. Dacă abordul venos nu este posibil, se poate recurge la administrare intrarectală de diazepam sau valproat. Cu tot acest arsenal terapeutic, controlul convulsiilor poate fi greu de realizat; nivelul seric de fenobarbital, chiar într-un status epileptic, va fi menţinut în jur de 40 μg/ml, iar cel de fenitoin la 20 μg/ml. Când situaţia devine stabilă, administrarea medicamentelor anticonvulsivante se suspendă, cu excepţia unei doze de întreţinere de fenobarbital (nivel seric 15-20 μg/ml) care se poate menţine 10-14 zile. Riscul epilepsiei este de 100% pentru cazurile de disgenezie corticală şi de numai 20-30% pentru asfixia perinatală. Convulsiile neonatale cu substrat metabolic nu lasă nici un fel de sechele neurologice şi nu se mai repetă în cursul vieţii.

Moartea cerebrală la nou născut

Criteriile pentru acest diagnostic au fost propuse în anul 1987 de către un comitet al Academiei Americane de Pediatrie şi au fost reluate de Ashwal în 1989.

Acestea sunt:

1. comă, manifestată prin lipsa de răspuns la stimuli dureroşi, auditivi şi luminoşi.
2. apnee (în afara suportului ventilator), cu creşterea > 60 mmHg a P_{CO_2}.
3. absenţa reflexelor bulbare: pupile dilatate care nu răspund la lumină, absenţa reflexului corneean şi de deglutiţie.
4. hipotonie extremă, fără mişcări active spontane.
5. linie izoelectrică pe EEG, în absenţa unor malformaţii cerebrale majore şi a unui nivel seric de fenobarbital > 25 mg/dl. Pentru a se declara moartea cerebrală, este necesar ca aceste criterii să existe mai mult de 24-48 ore.
6. recent, se discută un nou criteriu de diagnostic, fixitatea ritmului cardiac.

Prognosticul asfixiei perinatale

Formele grave de asfixie perinatală au o mortalitate de 10-20%. Sechelele neurologice se întâlnesc la 20-45% dintre cazuri (dintre acestea, 60% sunt etichetate ca severe). *Mai mult de jumătate dintre copii vor avea însă o evoluţie normală.* Dintre sechelele neurologice se pot cita paralizia cerebrală, retard mental, epilepsie, microcefalie. Nu există sechele ale celorlalte organe dacă nou născutul supravieţuieşte. Dacă se studiază anamnestic prezenţa asfixiei perinatale în antecedentele copiilor care suferă de paralizie cerebrală, aceasta nu depăşeşte procentul de 3-13. Vârsta gestaţională mică este un factor întâlnit mai frecvent decât asfixia perinatală la această categorie de copii. Chiar la copiii care la 10 minute după naştere au scorul Apgar < 3, paralizia cerebrală apare doar în 17% dintre cazuri. Prezenţa encefalomalaciei chistice demonstrată pe CT cerebral după vârsta de 4 săptămâni constituie un element de prognostic nefavorabil.

HEMORAGIA MENINGO-CEREBRALĂ LA NOU NĂSCUT (HMC)

Definiţie. HMC însumează totalitatea leziunilor hemoragice ale sistemului nervos condiţionate de actul naşterii (traumatismul obstetrical), hipoxia cerebrală sau sindromul hemoragic al nou născutului; poate genera sechele neurologice definitive.

Etiologie. Se descriu *factori determinanţi* sau *favorizanţi* legaţi de vârsta gestaţiei, greutatea la naştere (în acest sens, HMC este o tulburare legată de dezvoltare, incidenţa ei fiind invers proporţională cu greutatea la naştere şi vârsta gestaţiei), particularităţile anatomice şi fiziologice ale circulaţiei cerebrale, cauzele obstetricale şi abilitatea medicului obstetrician de a conduce naşterea.

Dintre *factorii determinanţi* intră în discuţie factorul mecanic (traumatismul obstetrical), care afectează în special nou născutul la termen şi factorul hipoxic (hipoxia intrauterină), care afectează în special prematurii.

Traumatismul obstetrical. Se ştie că forţa contracţiei uterine care se exercită asupra fătului este de 200 mm Hg. Traumatizarea fătului din motive obstetricale se întâlneşte în următoarele situaţii:

- disproporţie făt-bazin (făt macrosom, bazin strâmt); capul fătului dispunând de fontanele este uşor compresibil, dar micşorarea diametrelor sub acţiunea unor forţe mecanice creşte presiunea intracraniană;
- prezentaţie pelviană la primipare în vârstă;
- aplicaţie de vacuum extractor sau forceps;
- naştere precipitată;
- abuz de medicamente ocitocice.

Factorul hipoxic a fost comentat în capitolul precedent. Prematurii sunt foarte vulnerabili la anoxie, ca o consecinţă a particularităţilor lor anatomo-fiziologice, care favorizează HMC. În foarte multe eventualităţi, HMC este consecinţa sumării factorilor mecanic şi hipoxic.

Factorii favorizanţi sunt reprezentaţi de particularităţile fluxului sanguin cerebral la nou născut şi de presiunea intracerebrală.

Patogenie. Între săptămânile 32-34, fluxul sanguin cerebral este distribuit cu precădere spre matricea germinală, structură nervoasă foarte celulară, fără ţesut de susţinere, situată subependimar şi juxtaventricular. Această zonă este perfuzată preferenţial, circulaţia periventriculară fiind foarte bogată.

În condiţii de hipoxie, fluxul sanguin cerebral creşte datorită autoreglării cerebro-vasculare, existând o redistribuţie preferenţială a sângelui spre creier. În caz de asfixie, este posibil ca fluxul cerebral să crească în proporţie de 240%. În paralel, patul capilar periventricular din matricea germinală este relativ imatur şi foarte vulnerabil. Regiunea periventriculară este de consistenţă gelatinoasă şi oferă un suport redus pentru vasele care o străbat. În acelaşi timp, activitatea fibrinolitică este foarte crescută. Toţi aceşti factori favorizanţi conduc la hemoragie periventriculară, care este cea mai severă.

Hipertensiunea arterială creşte şi ea fluxul sanguin periventricular. Ea a fost înregistrată în timpul episoadelor de apnee, de activitate motorie spontană, ventilaţie mecanică, convulsii sau în timpul somnului REM; se mai asociază perioadelor asfixice sau perfuziei rapide cu substanţe coloidale.

Creşterea fluxului sanguin cerebral este explicată prin hipercapnie, acidoză, redistribuirea preferenţială a sângelui spre creier şi hipertensiune arterială.

Hemoragia intracraniană severă poate determina hipertensiune intracraniană, asociată cu hipotensiune arterială. Măsurile terapeutice care se vor lua pentru creşterea tensiunii arteriale vor fi judicioase, pentru a nu transforma leziunile cerebrale mici în leziuni severe.

Prematurii au cel mai mare risc pentru HMC, ei fiind cei mai expuşi. Circa 40-50% dintre nou născuţii cu greutate mai mică decât 1500 g sau mai mici de 35 săptămâni de gestaţie suferă de această leziune. Sediul preferenţial al hemoragiei este matricea germinală, la nivelul *foramen*-ului Monro sau la capul nucleului caudat, unde există o reţea arterială bogată provenind din artera cerebrală anterioară şi artera cerebrală medie sau artera Hunter.

Hemoragia meningo-cerebrală la prematuri

Sediul preferenţial al HMC la prematuri, aşa cum a fost dovedit prin tomografie computerizată (CT), este următorul:

1. Hemoragie periventriculară/subependimară;
2. Hemoragie intraparenchimatoasă (prin extensie);
3. Hemoragie ventriculară.

Prin ruptura ependimului, hemoragia periventriculară se transformă în hemoragie ventriculară. Apar cheaguri de sânge în ventriculii laterali (occipitali) şi în spaţiul subarahnoidian. În evoluţie, apare arahnoidita fibrozantă obliterantă, responsabilă de tulburări în circulaţia LCR, orificiile dintre ventriculii cerebrali se obliterează şi rezultă hidrocefalie posthemoragică.

Nou născuţii cu extensie intraventriculară a hemoragiei au o rată a mortalităţii mai ridicată decât cei cu extensia hemoragiei la nivelul parenchimului cerebral, care se disting, în schimb, prin sechele neurologice mai severe. Factorul determinant al evoluţiei neurologice este constituit de prezenţa sau absenţa hemoragiei intraparenchimatoase şi pare mai puţin importantă cantitatea de sânge din ventriculi. Dimensiunea normală a ventriculilor este asociată mai frecvent cu o evoluţie neurologică bună. Cu toate mijloacele moderne de evaluare a gradului de extensie a HMC, este încă foarte greu de stabilit o relaţie direct proporţională între gradul insultei şi gravitatea sechelelor neurologice.

Diagnosticul clinic corect este iluzoriu, 50% dintre cazuri fiind „mute clinic", iar restul prezentând simptomatologie clinică nespecifică, care constă din tulburări ale stării de conştienţă (somnolenţă, letargie, comă), tulburări de somn şi deglutiţie, tulburări ale tonusului muscular (spasticitate, hipotonie), convulsii, apnee severă sau crize repetate de apnee, cianoză, bradicardie, acidoză, hipotensiune, alterarea bruscă a stării generale, absenţa reflexelor arhaice şi a reflexului Moro. Continuarea hemoragiei poate fi sugerată de scăderea bruscă a hematocritului, şoc neonatal, bombarea fontanelei, agravarea stării de conştienţă, tulburări ale ritmului respirator.

Diagnosticul de certitudine se pune numai prin ultrasonografie transfontanelară şi CT, ambele metode putând să evalueze exact întinderea leziunilor (adesea nu se corelează cu datele clinice). Examinarea tuturor prematurilor a arătat că 35-45% dintre nou născuţii cu greutatea sub 1500 g prezintă hemoragie periventriculară sau intraventriculară. Examinarea secvenţială arată progresia hemoragiei şi modificarea dimensiunilor ventriculilor. Scăderea neprevăzută a hematocritului poate avea ca semnificaţie continuarea hemoragiei intracraniene.

Ecografia transfontanelară folosind ca „fereastră" fontanela anterioară evidenţiază sistemul ventricular, şi anume configuraţia şi dimensiunile ventriculilor. Va fi indicată atunci când există date anamnestice şi semne clinice sugestive şi de rutină tuturor prematurilor < 1500 g, < 32 săptămâni de gestaţie, în zilele 2, 7-10, 21-28 şi 40. *CT cerebrală* evaluează exact sediul şi întinderea hemoragiilor, iar prin utilizarea planimetriei se poate calcula suprafaţa afectată.

Impedanţa cerebrală transcefalică măsoară rezistenţa extremităţii cefalice şi a conţinutului acesteia la fluxul unui curent electric alternativ. Impedanţa transcefalică depinde de vârsta gestaţiei şi de acumulările de lichid din cavitatea intracraniană, incluzând dilatarea ventriculilor, care scad valoarea impedanţei transcefalice.

Potenţialele evocate (vizuale şi auditive). Măsurarea lor dă măsura integrităţii funcţionale a căilor senzoriale la nivelul sistemului nervos central. Ele pot fi perturbate, în special la prematurii cu HMC (hemoragie intraventriculară sau hidrocefalie).

Viteza fluxului sanguin cerebral prin artera cerebrală anterioară se măsoară prin Doppler transcutanat şi permite demonstrarea creşterii vitezei fluxului cerebral (precede hemoragia ventriculară şi hidrocefalia posthemoragică).

Presiunea intracerebrală măsurată prin metode neinvazive (fontograma) este de 7,5 ± 2 mmHg (sau 11,6 ± 4,8 cm H_2O). S-a demonstrat că există o relaţie directă între valoarea ei şi rata de supravieţuire.

Puncţia lombară nu mai este considerată azi (în concurenţă cu atâtea mijloace moderne de diagnostic), o metodă acurată pentru diagnosticul pozitiv al HMC la nou născut. Oricum, dacă HMC pătrunde în spaţiul subarahnoidian, un lichid cefalorahidian hemoragic, cu eritrocite vechi, crenelate pledează pentru acest diagnostic.

Utilizarea ecografiei transfontanelare şi a CT a permis identificarea unor grade de severitate a HMC, cu semnificaţie prognostică, cunoscute sub numele de criteriile lui Papile (şi alţi autori şi-au legat numele de criterii asemănătoare).

Criteriile lui Papile pentru HMC:

- *grad I (uşoară)*: interesează regiunea subependimară, periventriculară şi este însoţită de cantităţi mici de sânge în ventriculii laterali, care au dimensiuni normale.
- *grad 2 (moderată)*: cantităţi moderate de sânge în ventriculii laterali, care nu sunt dilataţi.
- *grad 3 (severă)*: hemoragia interesează în întregime ventriculii laterali, formând un cheag intraventricular. Există extensia intracerebrală a hemoragiei.
- *grad 4 (foarte severă)*: leucomalacie chistică periventriculară, cu sau fără hemoragie intraventriculară (fig. 8.2.).

Leziunile de gradul 1 şi 2 nu au risc de handicap neurologic şi, de obicei, se rezolvă, cel puţin „ecografic", în primele trei luni de viaţă. Leziunile de gradul 3 şi 4 se corelează cu sechele neurologice. Gradul 4 dezvoltă leziunea tipică (leucomalacia chistică periventriculară) abia după câteva luni, de aceea se impune un *screening* ecografic al foştilor prematuri, efectuat în jurul vârstei de 10 luni (40 săptămâni).

Leziunile din stadiul 4 se asociază cu sechele neurologice severe care nu pot fi decelate imediat după naştere.

Complicaţii. Cea mai redutabilă complicaţie este hidrocefalia posthemoragică, demonstrabilă prin ventriculomegalie şi creşterea presiunii intracraniene (> 5 cm H_2O) (fig. 8.3.) Survine la 25% dintre nou născuţii cu hemoragie subependimară, în următoarele săptămâni după naştere. Semnele clasice de hidrocefalie (mărirea perimetrului cranian, bombarea fontanelei şi privire în apus de soare) sunt considerate semne foarte tardive de diagnostic. Surprinderea momentelor precoce se face prin ecografie transfontanelară săptămânală. Hidrocefalia rezultă din obstrucţia fluxului LCR la nivelul ventriculului IV sau la baza creierului (hidrocefalie necomunicantă) sau prin tulburări de resorbţie a LCR (hidrocefalie comunicantă). Prima formă se dezvoltă rapid. Tratamentul constă din puncţii lombare iterative, 10-15 ml/kg, care reuşesc să scadă tranzitor volumul ventriculilor. Sunt necesare puncţii succesive, uneori timp de câteva săptămâni, iar evaluarea periodică a dimensiunilor ventriculilor şi a presiunii intracraniene poate demonstra eficacitatea terapeutică. În caz de insucces, singura variantă terapeutică este cea chirurgicală, cu instalarea unui şunt ventriculo-peritoneal permanent. Tratamentul adjuvant constă în administrarea de furosemid, 1 mg/kg/zi, în două prize.

Hemoragia meningo-cerebrală a nou născutului la termen

Este consecinţa traumatismului obstetrical generat de disproporţia făt-bazin (macrosomi), prezentaţie pelviană,

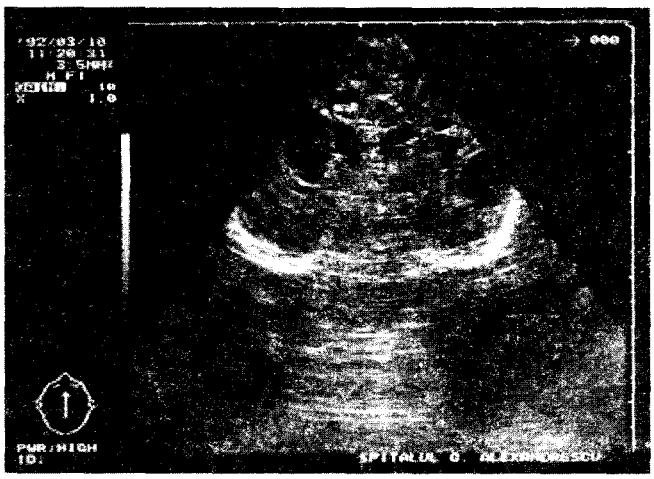


Fig. 8.2. Ecografie transfontanelară (secţiune transversală). *Leucomalacie chistică periventriculară,* sechelă a hemoragiei subependimare periventriculare neonatale: numeroase imagini lacunare (transsonice) în substanţa emisferelor cerebrale, periventricular.

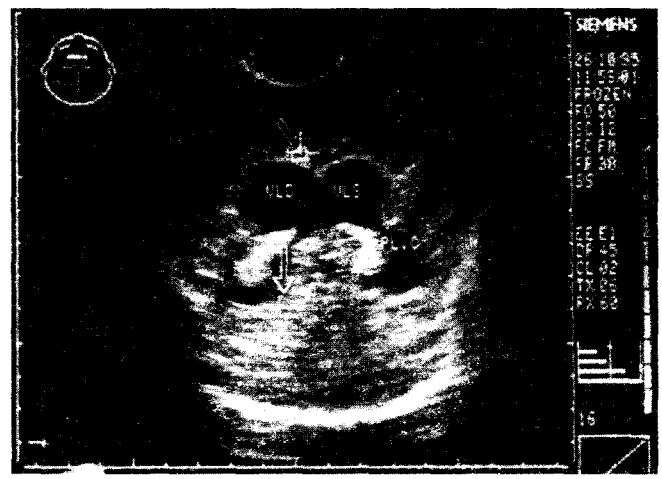


Fig. 8.3. Ecografie transfontanelară (secţiune transversală). *Hidrocefalie,* sechelă a hemoragiei meningocerebrale neonatale: dilatare a ventriculilor cerebrali laterali; periventricular, zone hipoecogene (săgeata superioară) de necroză a substanţei cerebrale.

manevre obstetricale inabile. Sediul hemoragiei poate fi fosa cerebrală posterioară (cerebel sau spaţiul subdural) iar simptomatologia este asemănătoare proceselor înlocuitoare de spaţiu, fiind o combinaţie între hipertensiunea intracraniană şi disfuncţia neurologică, predominând suferinţa trunchiului cerebral (tulburări de ritm respirator, crize de apnee, nistagmus vertical), cu semne de hemoragie acută. Ultrasonografia nu poate evidenţia corect hematomul subdural şi astfel se impune CT cerebrală. Hemoragia intracerebrală şi hematomul subdural pot fi situate şi la nivelul fosei cerebrale anterioare. Disfuncţia neurologică poate asocia semne neurologice focale (convulsii focale, hemipareză, deviere conjugată a capului şi ochilor, eventual midriază unilaterală).

Hemoragia subarahnoidiană se poate întâlni la toate categoriile de nou născuţi şi rezultă din combinarea factorului traumatic cu cel hipoxic. Sursa hemoragiei sunt vasele subarahnoidiene şi leptomeningiene rupte. Clinic, domină iritabilitatea şi convulsiile. Diagnosticul poate fi confirmat doar prin CT cerebrală. Utilizarea PL în scop diagnostic nu aduce date suficient de sugestive, deşi LCR poate fi xantocrom şi să conţină hematii crenelate. Sechelele neurologice sunt mai puţin grave, în comparaţie cu formele clinice precedente.

Prognostic. Criteriile lui Papile au valoare prognostică, stadiile 3-4 însoţindu-se de sechele neurologice. Dacă HMC a fost catastrofală, suntem confruntaţi cu criterii etice, prognosticul acestor cazuri fiind foarte sever. Criteriile clinice (care din păcate se mai utilizează încă în ţara noastră) sunt total insuficiente pentru evaluarea şi prognosticul nou născuţilor cu HMC. Există cazuri care se recuperează total până la vârsta de 1 an. Supravieţuirea imediată este în directă legătură cu greutatea la naştere şi valoarea hipertensiunii intracraniene (HIC), măsurată prin metode neinvazive. Prezenţa sângelui în LCR creşte nu numai volumul LCR, dar şi rezistenţa la circulaţie a LCR şi deci riscul de HIC. Suprafaţa afectată de hemoragie, măsurată prin planimetrie pe secţiunile CT sau RMN, se corelează cu prognosticul bolnavilor. Mortalitatea perinatală creşte paralel cu ascensiunea HIC şi alterarea potenţialelor evocate. HIC se datoreşte nu numai hemoragiei însăşi, ci şi dezechilibrului acut între producţia şi absorbţia LCR. Valoarea presiunii intracerebrale poate rămâne normală chiar în prezenţa unei dilatări ventriculare.

Prognosticul poate fi estimat prin corelarea sindromului clinic neurologic cu extensia hemoragiei (CT, ecografie sau RMN), într-o evaluare integrată. Convulsiile în perioada de nou născut (altele decât cele metabolice) au prognostic sever. Sechelele HMC sunt evaluate astfel: 82% retard mental sever, 81% epilepsie, 50% spasticitate, 7% atetoză, 20-50% convulsii, 40-60% IQ mai mic decât 80.

Tratament. Pentru a se evita agravarea postnatală a HMC, se recomandă manipularea cu blândeţe a noului născut şi evitarea administrării i.v. a substanţelor osmotic active, care sunt reputate agravante ale HMC. Rolul fenobarbitalului, propus în studiile anterioare ca medicament cu acţiune profilactică, este controversat. Nu toţi medicii recomandă Ethamsylat (Dycinon), drog cu acţiune de stabilizare a membranei capilare, care ar creşte adezivitatea plachetară. Se consideră că dexametazona, administrată mamei prenatal, ar scădea incidenţa HMC la prematuri iar agravarea postnatală a leziunilor ar putea fi evitată printr-o priză unică de vitamina K (2,5 mg/kg).

Tratamentul HMC este suportiv. Convulsiile necesită intervenţia terapeutică (vezi asfixia perinatală) iar ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) este contraindicată. Creşterea volumului ventriculilor fără creşterea presiunii intracraniene nu necesită nici o intervenţie. În afara PL iterative, hidrocefalia poate beneficia de tratament depletiv cerebral, cu furosemid, luând toate măsurile pentru ca echilibrul hidroelectrolitic să fie menţinut (linie venoasă continuă, echilibru acido-bazic, alimentaţie parenterală). Deşi în ţara noastră se practică rar, evacuarea neurochirurgicală a hematoamelor mari, care realizează compresie, a fost propusă ca alternativă terapeutică la şuntul permanent ventriculo-peritoneal pentru drenarea hidrocefaliei obstructive.

CONVULSIILE NEONATALE

Aspectul clinic al convulsiilor neonatale este diferit de cel al convulsiilor copilului mai mare. Recunoaşterea convulsiilor la nou născut presupune o atentă şi îndelungată observare a copilului şi experienţă în medicina neonatală, deoarece au aspect atipic. Se descriu convulsii sub formă de grimase ritmice, repetitive, mişcări de sucţiune, crize de apnee, devierea poziţiei globilor oculari (nistagmus lateral sau rotator intermitent), mişcări repetitive ale unui singur membru (convulsii focale), hipertonie generalizată cu deviere conjugată a capului şi ochilor (convulsii tonice sugerând aspectul de copil decerebrat). Apneea drept echivalenţă de convulsii se întovărăşeşte de ritm cardiac normal sau chiar accelerat (spre deosebire de crizele „clasice" de apnee care asociază bradicardie). Convulsiile neonatale pot fi diferenţiate cu oarecare dificultate de alte mişcări dezordonate şi fără semnificaţie patologică care pot fi întâlnite la această vârstă (clonus, tremor).

Metoda optimă de diagnostic al convulsiilor, indiferent de vârstă, deci inclusiv la nou născut este înregistrarea concomitentă EEG – video. Această metodă a permis distincţia între convulsiile adevărate şi comportamentele motorii fără corespondent EEG, după cum există descărcări electrice tipice pentru convulsii pe înregistrarea EEG şi care nu au corespondent clinic.

Cea mai utilizată clasificare a convulsiilor neonatale după criterii clinice este cea propusă de Volpe în 1989, care descrie 4 tipuri de crize convulsive la nou născut, şi anume: crize fruste, crize clonice (focale şi multifocale),

crize tonice (focale, mai rar generalizate) şi crize mioclonice (mai frecvent generalizate şi mai rar focale).

Convulsiile fruste sunt mai frecvente la prematuri şi nu se asociază constant cu modificări EEG caracteristice convulsiilor. Cel mai frecvent, se constată modificări motorii la nivelul globilor oculari sau fixitatea privirii. Se mai pot adăuga mişcări ritmice de sucţiune sau de masticaţie, protruzia limbii, secuse ale limbii, mişcări de pedalare ale membrelor inferioare sau crize de apnee/cianoză.

Crizele tonice focale se caracterizează prin contractura tonică a unui membru, cu posturi asimetrice, în timp ce contractura tonică generalizată se prezintă cu extensia tonică a extremităţilor, amintind postura rigidităţii prin decerebrare, opistotonus.

Crizele clonice pot interesa faţa sau membrele şi vor fi diferenţiate de cloniile nou născutului.

Crizele mioclonice se caracterizează prin mişcări repetitive de flexie şi extensie, mai rapide şi mai bruşte decât cele clonice. Trebuie deosebite de miocloniile benigne de somn ale nou născutului şi de tremurături (*jitteriness*) care au şi ele o serie de mişcări de flexie şi extensie la extremităţi, dar nu sunt declanşate de diferiţi stimuli, dispar la schimbarea posturii şi nu au semnificaţie patologică.

EEG la nou născut nu este suficient de sensibilă pentru a cuantifica convulsiile adevărate deoarece, din cauza imaturităţii dezvoltării sistemului nervos, este adesea plată şi neinterpretabilă. Pattern-ul de activitate electrică depinde mult de gradul de maturitate a sistemului nervos. Din contră, evidenţa unor descărcări de tip epileptic nu garantează asocierea acestora cu manifestări clinice. Un traseu EEG normal interictal nu exclude prezenţa convulsiilor şi unele manifestări convulsive nu se însoţesc de anomalii EEG. Cu toate acestea, specialiştii pretind că după pattern-ul grafoelementelor înregistrate pe EEG se poate sugera cu destulă precizie diagnosticul unor boli metabolice congenitale (boala urinilor cu miros de sirop de arţar sau piridoxino-dependenţa). Se consideră, de asemenea, că encefalita herpetică neonatală are un traseu electric sugestiv pentru acest diagnostic. EEG la nou născut poate avea valoare diagnostică şi prognostică; astfel, EEG normal semnifică un prognostic bun.

Etiologia convulsiilor neonatale (în ordinea frecvenţei)

1. *Encefalopatia perinatală,* fără să se poată face de obicei mai multe precizări, se referă la copiii cu valori foarte mici ale scorului Apgar, sindromul hipoxic-ischemic, hemoragia meningo-cerebrală cu cele 3 sedii importante ale sale (periventricular, subarahnoidian sau hematom subdural). Convulsiile cu această etiologie survin foarte aproape de momentul naşterii (primele zile).
2. *Cauze metabolice.* Hipoglicemia (< 40 mg/dl), hipocalcemia (< 7 mg/dl), hipomagneziemia, dependenţa de piridoxină, boli congenitale ale aminoacizilor (boala urinilor cu miros de sirop de arţar), acidemia izovalerică, acidemii organice etc. pot debuta la nou născut prin convulsii (vezi subcapitolul *Probleme metabolice*).
3. *Infecţiile sistemului nervos.* Meningita şi ventriculita supurată neonatală, toxoplasmoza şi infecţia herpetică, într-un context clinic sugestiv, pot evolua cu convulsii neonatale.
4. *Tulburările de dezvoltare* a sistemului nervos – malformaţiile cerebrale primitive şi facomatozele generează convulsii neonatale cu prognostic rezervat şi disfuncţie neurologică severă (dependentă de afecţiunea subiacentă).
5. *Convulsii secundare unor medicamente.* Cele mai cunoscute sunt teofilina, cafeina sau cele descrise în cadrul sindromului de sevraj pe care îl suferă nou născuţii din mame consumatoare de droguri.
6. *Sindroame epileptice neonatale.* Sindroamele epileptice neonatale sunt relativ rare şi dificil de diagnosticat, dar sunt interesante, deoarece fac legătura între neonatalogie şi biologia moleculară. *Convulsiile benigne familiale neonatale* se transmit autozomal dominant şi se datoresc unui defect de membrană cu interesarea canelelor de potasiu; genele care codifică aceste canale îşi au sediul pe cromozomul 20q13. În zilele 2-3 de viaţă apar convulsiile, care sunt foarte frecvente (10-20/zi) şi recurente. Intercritic, copilul are comportament absolut normal. Boala se autolimitează, cu dispariţia convulsiilor în primul trimestru de viaţă. Diagnosticul se susţine mai uşor dacă există anamneză familială pozitivă iar EEG confirmă natura epileptică a convulsiilor.

Tratament

Tratamentul convulsiilor noului născut este simptomatic (medicaţie anticonvulsivantă) sau etiologic (tratamentul afecţiunii de bază).

Medicaţia anticonvulsivantă (tabelul 8.5.). Medicamentul de electie pentru nou născut rămâne *fenobarbitalul*, condiţionat pentru administrare i.v. Este singura eventualitate în care fenobarbitalul este medicamentul de primă alegere. Doza de încărcare este 15-20 mg/kg (doza iniţială), care se poate repeta la 60 de minute în caz de insucces terapeutic (10 mg/kg/doză). Administrarea repetată în bolus a acestei doze conduce la acumularea unor doze ce ajung uneori la 60 mg/kg doza totală, într-un interval relativ scurt de timp, care să realizeze un nivel seric de 30-45 μg/ml, considerat nivel care asigură eficienţa terapeutică. Este surprinzător cât de mulţi nou născuţi tolerează aceste doze foarte mari de fenobarbital, fără să prezinte efecte adverse. Acestea constau din apnee şi hipotensiune şi se întâlnesc în special în cazurile în

Tabel 8.5. Medicamente anticonvulsivante pentru nou născut (după Aicardi, 1994)

Medicament	Doza de încărcare	Doza de întreţinere	Nivel seric eficient
Fenobarbital	20 mg/kg/doză i.v.	3-4 mg/kg/zi	20-40 μg/ml
Fenitoin	20 mg/kg/doză i.v., (până la 35 mg/kg/doză; injectare lentă, 1 mg /kg/minut)	2-45 mg/kg/zi în 4 prize	15-35 μg/ml
Valproat	30-50 mg/kg/doză	20-30 mg/kg/zi în 4 prize	60-80 μg/ml
Lorazepam	0,05 mg/kg/doză		
Diazepam	0,25-1 mg/doză i.v. sau intrarectal		200-800 μg/ml
Midazolam	0,02-0,1 mg/doză i.v.		

care s-a asociat şi diazepamul. Posibilitatea ventilaţiei asistate şi linia venoasă continuă care să prevină colapsul trebuie avute în vedere.

În situaţia delicată în care dozele mari de fenobarbital i.v. nu reuşesc să controleze convulsiile, se va avea în vedere un drog de a doua opţiune, şi anume *fenitoina* pentru administrare i.v. Doza de încărcare este 15-25 mg/kg, administrată în ritm foarte lent (1 mg/kg/minut). Doza de întreţinere este 4-8 mg/kg/zi iar nivelele serice eficiente sunt de 10-20 μg/ml la o oră de la administrare.

Diazepamul trebuie să fie ultima opţiune în terapia convulsiilor neonatale. Acţiunea terapeutică se instalează foarte rapid (ceea ce constituie un mare avantaj), dar drogul are un timp de înjumătăţire foarte scurt (30 de minute), ceea ce impune repetarea dozelor în cazul unor convulsii prelungite prin leziuni neurologice. În schimb, efectul sedativ se prelungeşte într-un mod nedorit, mai mult de 24 de ore. Administrat alternativ cu fenobarbitalul, îşi sumează efectele secundare asupra centrului respirator şi această asociere poate genera tulburări de ritm respirator imposibil de controlat fără respiraţie asistată. Doza este de 0,1-0,3 mg/kg i.v. şi aceasta se poate administra doar dacă se face o diluţie foarte mare (0,2 ml din fiola diluată cu 0,8 ml de ser fiziologic). Se obţine 1 mg/ml. Se administrează foarte lent i.v., până ce convulsiile cedează. Se mai poate recomanda *lorazepam* (0,05 mg/kg/doză i.v.), *midazolam* (0,02-0,1 mg/kg/doză i.v.). În tabelul 8.5. sunt prezentate medicamentele şi dozele anticonvulsivante la nou născut, după Aicardi.

Tratamentul etiologic include terapia antibiotică a meningitelor neonatale, aportul de calciu, respectiv de glucoză în cazul convulsiilor metabolice, vitamina B6 i.v. în convulsiile piridixino-dependente (doza curentă necesară este de 50-100 mg piridoxină, zilnic). Pentru deficienţa de piridoxină, doza este de numai 5 mg vitamina B6, oral, zilnic.

Este prudent ca orice nou născut cu convulsii să aibă linie venoasă continuă, pentru orice eventualitate.

Prognostic. Convulsiile neonatale de cauză organică au o gravitate deosebită. Aproximativ 20-25% dintre copiii cu convulsii în perioada neonatală mor în primele două săptămâni de viaţă, 25-30% supravieţuiesc cu sechele neurologice şi numai 50% se recuperează fără sechele. Sechelele cele mai obişnuite sunt retardul mental, persistenţa convulsiilor şi paralizia cerebrală. Prognosticul variază semnificativ, în funcţie de cauza convulsiilor. El este favorabil la nou născuţii cu convulsii hipocalcemice fără alte constatări patologice. Există o formă de convulsii neonatale benigne transmisă ereditar dominant (defect de membrană cu interesarea canalelor de potasiu), ce afectează un număr de nou născuţi care au, în mod constant, o evoluţie bună. Majoritatea nou născuţilor ale căror convulsii sunt secundare hemoragiei subarahnoidiene pot avea, de asemenea, evoluţie bună. Spre deosebire de aceştia, numai 50% dintre nou născuţii cu convulsii hipoglicemice şi 20% dintre cei cu convulsii postanoxice vor evolua favorabil imediat. Prognosticul este mult mai nefavorabil la nou născuţii cu convulsii datorate malformaţiilor cerebrale (tulburări de migrare neuronală), la care retardul dezvoltării şi convulsiile recurente sunt constante.

Nou născuţii a căror activitate electrică cerebrală, înregistrată între crizele convulsive, arată descărcări multifocale cu vârfuri-undă, au şanse reduse de evoluţie favorabilă faţă de cei la care traseul EEG este normal intercritic.

Convulsiile neonatale încetează de obicei în câteva zile de la debut, chiar la copiii cu afectare cerebrală reziduală. Aceşti copii vor dezvolta mai târziu, în perioada de sugar, alt tip de convulsii, cum sunt spasmele infantile.

După încetarea convulsiilor, doza de întreţinere de fenobarbital (3-4 mg/kg/zi, administrată oral) poate fi scăzută. Nu există nici o dovadă că recurenţa convulsiilor ar fi mai frecventă la sugarii la care fenobarbitalul a fost întrerupt în interval de două luni, faţă de cei cu tratament de întreţinere îndelungat. Durata optimă a tratamentului anticonvulsivant la nou născut depinde de aprecierea riscului de recurenţă la întreruperea medicaţiei anticonvulsivante. Criteriile care stabilesc continuarea medicaţiei sunt clinice, etiologice şi EEG. Reevaluarea neurologică, cu date normale şi normalizarea traseului EEG constituie argumente pentru sistarea tratamentului de durată cu fenobarbital, cu precizarea că aceasta trebuie făcută lent, în trepte. Tratamentul se întrerupe numai atunci când nu există manifestări clinice şi EEG de tip paroxistic.

SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE A PREMATURULUI

Afecţiune întâlnită mai ales la prematuri, cu atât mai frecvent cu cât vârsta gestaţională este mai mică, sindromul de detresă respiratorie precoce RDS (*respiratory distress syndromme*) se menţine în topul cauzelor de mortalitate perinatală, în ciuda importantelor progrese din ultimele decenii. Cauza determinantă în apariţia sindromului este reprezentată de deficienţa de surfactant, care induce insuficienţă respiratorie precoce.

Dezvoltarea pulmonară în viaţa fetală. Se recunosc 5 etape de dezvoltare a plămânului în timpul vieţii intrauterine, urmată de o desăvârşire a dezvoltării postnatale care se întinde până la vârsta de 8 ani. În timpul vieţii fetale, plămânii sunt colabaţi, plini de lichid, nefuncţionali pentru schimburile gazoase şi aproape complet scurt-circuitaţi de circulaţia sanguină. Cu ocazia primei respiraţii, plămânii devin brusc funcţionali, asigură schimburile gazoase şi primesc sânge din ventriculul drept. Canalul arterial şi foramen ovale se închid funcţional. Pentru a deveni sediu al schimburilor gazoase la interfaţa epiteliu alveolar–sac alveolar, una dintre condiţii este eliminarea lichidului pulmonar, care până la acea dată umplea alveolele şi le menţinea destinse (necolabate), chiar la sfârşitul expirului. Aceste sarcini sunt realizate prin intervenţia surfactantului, principalul agent tensioactiv. În cazul nou născuţilor prematuri, cantitatea de lichid pulmonar este cu 25% mai mare decât la nou născutul la termen iar pentru toţi copiii născuţi prin operaţie cezariană, trecerea lichidului alveolar în spaţiul interstiţial şi apoi în vas are loc mai lent. Procesul de resorbţie a lichidului pulmonar mai este încetinit în condiţii de hipoxie, insuficienţă ventriculară stângă, încărcare circulatorie pulmonară prin şunt stânga-dreapta, favorizat de persistenţa canalului arterial. Se constată că toţi aceşti factori dereglatori se cumulează cu uşurinţă la prematuri, la care deficienţa de surfactant este dovedită.

Surfactantul este produsul de secreţie a celulelor alveolare de tip 2, care ocupă doar 25% din suprafaţa alveolară. Este alcătuit dintr-un amestec de lipide (component principal), dar şi din proteine şi hidraţi de carbon şi are ca rol principal scăderea tensiunii superficiale. Surfactantul este secretat sub formă de corpusculi lamelari prin exocitoză, proces stimulat de prostaglandine şi medicaţie adrenergică. Cel mai puternic stimulent este reprezentat de prima respiraţie, care realizează prima distensie alveolară, prin intrarea aerului în plămâni. Surfactantul scade tensiunea superficială la interfaţa aer–lichid, contribuind la menţinerea destinsă a alveolelor pulmonare şi prevenind colapsul alveolar. Dacă surfactantul se află în cantitate insuficientă, alveolele se colabează la sfârşitul expirului şi redestinderea lor necesită o forţă foarte mare exercitată de către muşchii respiratori, ceea ce epuizează copilul şi explică fenomenele de insuficienţă acută respiratorie precoce.

Compoziţia surfactantului a fost studiată pe lichidul de spălătură alveolară la animalele tinere. Compoziţia surfactantului este constantă, indiferent de specie! Surfactantul natural conţine 80% fosfolipide, 8% grăsimi neutre şi 12% proteine (jumătate dintre acestea sunt specifice surfactantului). Principalele clase de fosfolipide din compoziţia lui sunt următoarele: 60% fosfatidilcolină saturată, dintre care peste 80% dipalmitoilfosfatidilcolină, 25% compuşi nesaturaţi de fosfatidilcolină şi 15% fosfatidilglicerol şi fosfatidilinozitol.

Structura proteică a surfactantului este reprezentată de 4 proteine notate cu SP-A, SP-B, SP-C şi SP-D, toate secretate de celulele alveolare de tip 2, cu rol în scăderea tensiunii superficiale şi apărarea antiinfecţioasă pulmonară.

Structura surfactantului este importantă pentru apariţia RDS, deoarece acesta se maturează paralel cu vârsta gestaţiei. Raportul dintre lipidele neutre şi sfingomielină pare a fi predictiv pentru riscul apariţiei RDS. Un raport > 2 anunţă un risc minim, un raport < 1 este corespunzător unui risc de 100%. Acest raport se modifică în cursul ontogenezei şi poate fi „aflat" în iminenţa de naştere prematură, prin puncţie amniotică. În sarcina de 24-32 de săptămâni raportul este în jur de 1, pentru ca aproape de termen (săptămâna 34-35) să fie 2. Cantitatea de surfactant a unui nou născut la termen este de 100 mg/kg, pe când la prematuri aceasta este de numai 5 mg/kg.

Sinteza surfactantului este controlată genetic (există factori familiali de deficienţă de surfactant) iar „maturarea" structurii lui se face sub acţiunea hormonilor corticosteroizi şi tiroidieni. Densitatea receptorilor adrenergici ai plămânilor creşte o dată cu vârsta gestaţiei, dar şi sub acţiunea corticosteroizilor, de aceea, în iminenţa de naştere prematură, administrarea de corticosteroizi parturientei scade evident riscul de RDS la prematuri.

Proprietăţile surfactantului:

1. Acţiune antiatelectatică. Principala acţiune a surfactantului este cea de scădere a tensiunii superficiale (forţa care apare la limita de separare aer/apă, cu rolul de a reduce suprafaţa de separare; aceasta devine curbă, cu concavitatea în jos, forţa maximă fiind exercitată spre centru şi fiind direct proporţională cu raza alveolei). Tensiunea superficială are tendinţa de a colaba alveolele şi surfactantul se opune acesteia, contribuind la menţinerea capacităţii reziduale funcţionale la nivel optim, opunându-se la colabare. Menţinerea alveolelor destinse la sfârşitul expirului depinde de elasticitatea toracică şi forţa de recul pulmonar, la rândul ei dependentă de tensiunea elastică a pulmonului şi tensiunea superficială. Deoarece fibrele elastice sunt slab dezvoltate la nou născut, creşte rolul tensiunii superficiale. În deficienţa de surfactant, alveolele mai mari sunt hiperinflate, iar cele mici colapsate, astfel că inflaţia pulmonară este extrem de neomogenă. Intervenţia surfactantului face ca

alveolele să fie menţinute destinse la sfârşitul expiraţiei. Dacă aceasta nu se produce, creşte enorm travaliul respirator necesar pătrunderii aerului în plămân cu ocazia unei noi inspiraţii, se schimbă compoziţia aerului alveolar şi scade eficienţa schimburilor gazoase pulmonare.

2. *Acţiunea antiedematoasă.* Există o mare tendinţă de acumulare de lichide la nivelul plămânului prematur, favorizată de următorii factori:

- creşterea tensiunii superficiale (în disfuncţia de surfactant) cu trecerea de lichid interstiţial în spaţiul alveolar;
- imaturitatea funcţiei renale – tulburări circulatorii renale;
- aport crescut de lichide parenteral (iatrogen);
- supraîncărcare pulmonară prin persistenţa canalului arterial;
- presiunea coloid osmotică scăzută datorită concentraţiei mici în proteine;
- disfuncţie ventriculară stângă secundară necrozei muşchilor papilari (rar);
- concentraţie crescută a prostaglandinei 2.

Creşterea cantităţii de lichid pulmonar afectează eficienţa schimburilor gazoase. Prin scăderea tensiunii superficiale, surfactantul se opune transsudării de lichid în alveole din capilarele pulmonare.

3. *Acţiunea de scădere a efortului ventilator.* Forţa muşchilor inspiratori şi efortul acestora sunt menite să învingă rezistenţa elastică a pulmonilor (slabă la nou născut) precum şi tensiunea superficială. Orice creştere a tensiunii superficiale creşte efortul muşchilor ventilatori de a menţine destinse alveolele pulmonare. În absenţa surfactantului, forţa de deplisare a alveolelor este cu mult mai mare decât în mod obişnuit, disproporţionat de mare faţă de forţa slabă a muşchilor respiratori. Se instalează cunoscutul sindrom de luptă respiratorie, atât de caracteristic deficienţei de surfactant.

4. *Acţiune de apărare antiinfecţioasă.* Surfactantul activează puterea bactericidă a macrofagelor alveolare, favorizând eliminarea resturilor celulare şi a eventualelor particule de substanţe străine de la nivelul alveolar. Secretându-se continuu, se formează un microcurent între alveole şi bronşiole, care va antrena aceste substanţe.

Epidemiologie. 60% dintre prematurii cu gestaţie de sub 29 de săptămâni dezvoltă RDS, în timp ce pentru nou născutul la termen acesta survine la 1%. Factorii de risc sunt prematuritatea, dismaturitatea, sexul masculin, operaţia cezariană, diabetul gestaţional, al doilea geamăn, istoric familial de cazuri de RDS. Hipertensiunea maternă indusă de sarcină, ruperea prematură de membrane amniotice şi, mai ales, corticoterapia prenatală scad riscul de RDS. Factorul natriuretic atrial stimulează producţia de surfactant.

Etiologie şi fiziopatologie. Sindromul detresei respiratorii neonatale apare mai frecvent la prematuri, incidenţa fiind invers proporţională cu greutatea la naştere şi vârsta gestaţiei.

Se consideră că cel mai important element este deficienţa de surfactant (pentru care se recunoaşte chiar şi o predispoziţie familială). În absenţa lui există o mare tendinţă a plămânilor de a deveni atelectatici, cea mai mare dificultate în aceste cazuri fiind aceea de a păstra o capacitate reziduală funcţională obligatorie unor schimburi gazoase eficiente. După a 35-a săptămână de gestaţie, nivelul surfactantului pulmonar este capabil să asigure o bună funcţionalitate. Sinteza surfactantului este scăzută nu numai în funcţie de prematuritate, ci este influenţată şi de acidoză, hipoxemie, ischemie pulmonară şi hipotermie. Cantitatea mică de surfactant favorizează extravazarea de lichid alveolar şi edemul interstiţial, astfel că travaliul muşchilor respiratori pentru a menţine destinse alveolele pulmonare creşte remarcabil. Marea complianţă a peretelui toracic, caracteristică prematurului, contribuie la agravarea colapsului alveolar. Tendinţa la atelectazie a alveolelor face să existe o mică suprafaţă de schimb gazos, foarte multe alveole fiind perfuzate, dar neventilate. Consecinţele gravelor alterări ale schimburilor gazoase prin bloc alveolo-capilar sunt hipoxia, hipercarbia şi acidoza. Aceste tulburări acido-bazice au ca efect vasoconstricţia vaselor pulmonare, creşterea rezistenţei pulmonare şi creşterea şuntului dreapta-stânga prin foramen ovale şi persistenţa canalului arterial. Ischemia pulmonară are ca efect scăderea sintezei de surfactant şi totul se derulează apoi în cerc vicios.

Al doilea element fiziopatologic important este dezvoltarea pulmonară incompletă şi complianţa toracică mare. Subdezvoltarea structurală a ramurilor bronşice terminale, semnalată în special la prematur, constituie unul din factorii care condiţionează o presiune inspiratorie foarte mare.

Al treilea element important în apariţia sindromului este hiperperfuzia pulmonară realizată de şuntul stânga-dreapta prin canalul arterial persistent. Această încărcare vasculară contribuie la transsudare alveolară şi edem pulmonar interstiţial şi alveolar, având efecte nefavorabile asupra sintezei de surfactant. Efectul persistenţei canalului arterial depinde de magnitudinea şuntului şi răspunsul cardiovascular la şunt. Debitul cardiac este distribuit preferenţial spre şunt şi scade fluxul sanguin spre organele abdominale, de exemplu spre rinichi. Hipoperfuzia abdominală precede scăderea debitului ventricular. Tulburările circulatorii renale se adaugă imaturităţii funcţionale renale. Se realizează o scădere a filtratului glomerular, cu tendinţa la retenţie de lichide, care se repercută negativ asupra funcţiei pulmonare. Pentru prematuri, maturarea pulmonară şi dispariţia riscului de detresă respiratorie sunt paralele cu închiderea spontană sau terapeutică a canalului arterial. Prematuritatea, persistenţa canalului arterial şi detresa respiratorie coexistă la nou născut. Dacă rezistenţa vasculară pulmonară este mică, direcţia şuntului este stânga-dreapta, iar creşterea volumului de sânge din

plămâni agravează funcţia pulmonară, scăzând complianţa pulmonară. Scade capacitatea reziduală, creşte permeabilitatea vasculară pulmonară şi creşte cantitatea de apă la nivelul plămânilor.

Dacă în condiţii de respiraţie normală presiunea superficială în alveole la un adult este de 5 mmHg, iar presiunea care se opune colapsului alveolar este 2 cmH_2O/cm^2, în condiţiile unei cantităţi insuficiente de surfactant, aşa cum se întâmplă la prematur, presiunea superficială în alveole este de 50 mmHg, iar presiunea care se opune colapsului alveolar este de 20 cmH_2O/cm^2. Efortul inspirator este de 20 de ori mai mare, pentru ca alveolele să fie menţinute destinse, ceea ce epuizează bolnavul şi creşte enorm consumul de oxigen, în condiţii de hipoxie preexistentă prin bloc alveolo-capilar.

Anatomie patologică. Secţiunile histopatologice sunt dominate de membrana hialină care tapetează alveolele. De altfel, una din denumirile sindromului a fost cea de boala membranelor hialine. Membrana hialină este omogenă sau granulară, acidofilă (se colorează în roşu) şi tapetează alveolele, canalele alveolare şi bronhiolele terminale. Se adaugă zone întinse de atelectazie alveolară corespunzătoare tendinţei la colaps alveolar şi angorjare vasculară corespunzătoare hiperperfuziei pulmonare prin şunt stânga-dreapta prin canalul arterial. Emfizem sau edem interstiţial, ca şi hemoragie intraalveolară se pot de asemenea întâlni. Prezenţa membranei hialine nu este specifică bolii, ci trebuie considerată un răspuns nespecific al plămânului la diferite injurii.

Manifestări clinice. Debutul este precoce, la câteva ore după naştere (mai mult de 2 ore, de obicei), când se instalează treptat geamăt expirator, tahipnee şi polipnee progresivă (mai mult de 60 respiraţii/minut) însoţite de tiraj supra şi infrasternal şi, în timp, pe măsura angorjării plămânului, se instalează crepitaţii fine la baze. Destul de rapid (înainte de 24 de ore), se instalează un sindrom grav de insuficienţă respiratorie, dominat de sindromul de luptă respiratorie şi cianoză, la început influenţată de oxigenoterapie, apoi prezentă chiar sub oxigen. Evoluţia naturală este spre agravare şi exitus. Criteriile moderne de diagnostic nu se bazează doar pe anamneză şi tabloul clinic, de altfel sugestiv, ci se cer date mai precise, care să permită susţinerea diagnosticului. Având în vedere că PCA (persistenţa canalului arterial) agravează mult detresa respiratorie, aceasta se identifică în mod activ prin prezenţa unui suflu continuu sau sistolic, cardiomegalie sau vascularizaţie pulmonară accentuată şi vizualizarea Doppler a unui flux turbulent în artera pulmonară sau a unui flux retrograd în aorta descendentă. Dacă nu se intervine terapeutic, prematurul se epuizează, cianoza devine permanentă, geamătul se stinge şi moartea survine, de obicei, înainte de 3 zile. În formele medii de boală, după vârsta de 3 zile se poate constata o ameliorare progresivă. Dacă nu apar pneumotorax sau infecţie, copilul supravieţuieşte, eventual cu preţul unei displazii bronhopulmonare. Creşterea nejustificată în greutate, secundară scăderii filtratului glomerular, obiectivată prin oligurie, completează tabloul clinic. Prematurii pot prezenta, de asemenea, suferinţă neurologică, secundară encefalopatiei hipoxic-ischemice.

Examene paraclinice. Esenţiale sunt examenul radiologic pulmonar, determinarea gazelor sanguine şi a echilibrului acidobazic.

Toracele nou născutului sănătos, aşa cum apare radiologic, este aproape rotund, cu cele două diametre egale. Coastele sunt orizontalizate, cu spaţiile intercostale uniforme. Plămânii normal aeraţi au o transparenţă omogenă. Mediastinul este larg. Traheea apare ca o coloană de aer cu diametru clar. Diafragmul are o poziţie relativ înaltă, proiectându-se pe coasta a 8-a – a 9-a.

Aspectul radiologic clasic al detresei respiratorii a fost descris în 4 stadii, corespunzător unor grade diferite de afectare (şi gravitate):

Stadiul I: aspect fin granular, la limita vizibilităţii, mai net la periferie. Bronhograma aeriană este discretă. Umbra cardiacă este separată de o bandă ceva mai clară.

Stadiul II: reticulo-granular. Opacităţile reticulo-granulare generalizate sunt repartizate omogen şi regulat pe ambele câmpuri pulmonare. Bronhograma aeriană este francă, depăşind umbra cardiacă. Transparenţa pulmonară este uşor diminuată.

Stadiul III: confluarea micronodulilor descrişi anterior. Bronhograma este foarte netă, până la periferie, transparenţa pulmonară este net diminuată, silueta cordului se „ghiceşte" în această opacitate difuză, dar poate fi încă distinsă de opacitatea pulmonară.

Stadiul IV: este terminal, deasupra resurselor terapeutice. Pulmonul are o opacitate difuză, limitele cordului nu se mai pot distinge, tot plămânul este foarte hipoaerat. Coastele sunt oblice şi cutia toracică ia un aspect triunghiular.

Aspectul radiologic descris este imposibil de distins de aspectul pulmonar din sepsis cu streptococ B. Examenul radiologic permite, de asemenea, controlul poziţiei cateterelor şi sondelor precum şi evaluarea eventualelor complicaţii ale ventilaţiei cu presiune pozitivă, dintre care se pot cita pneumotoraxul (fig. 8.4.) sau sonda traheală în poziţie bronşică, urmată de ventilarea unilaterală a plămânilor.

Măsurarea pO_2 se poate face prin metoda transcutană iar a pCO_2 şi pH-ului prin cateter arterial. În mod normal, pO_2 este mai mare de 80 mmHg iar pCO_2 este mai mică de 50 mmHg. Orice agravare a acestor parametri asociată cu acidoza metabolică impune instituirea de urgenţă a terapiei de ventilaţie asistată cu presiune pozitivă.

Diagnosticul de detresă respiratorie se susţine pe criterii anamnestice (prematur) sau date clinice – scorul Downes, care apreciază culoarea tegumentelor, ritmul respirator, geamătul, retracţia peretelui toracic şi zgomotul respirator. Se consideră, de asemenea, drept

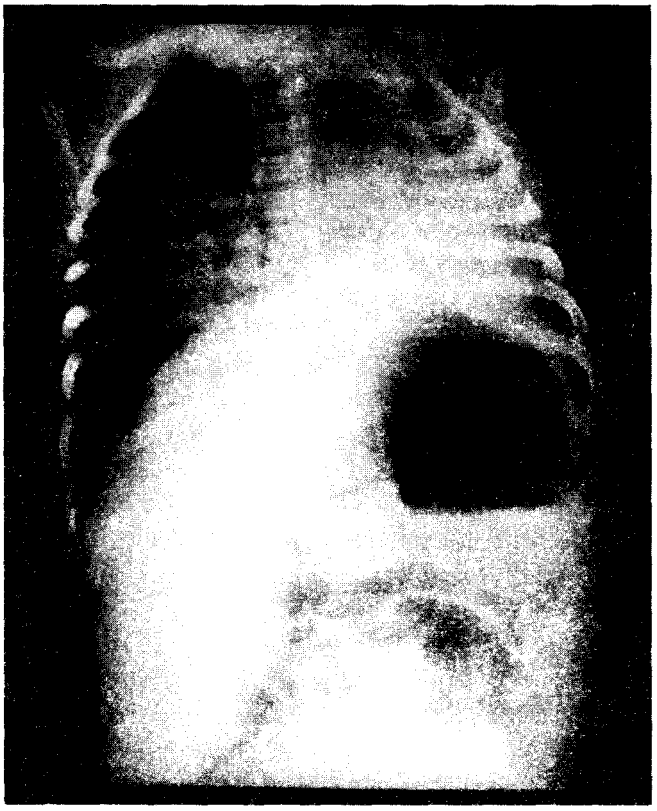


Fig. 8.4. Pneumotorax drept, cu deplasarea mediastinului, la un nou născut cu detresă respiratorie.

criteriu de diagnostic, eventualitatea în care, după vârsta de 12 ore, este necesar oxigen în concentraţie de peste 30% pentru menţinerea pO_2 mai mare de 50 mmHg, iar presiunea necesară respiraţiei cu presiune pozitivă depăşeşte 6 cm H_2O. Radiografia pulmonară va fi sugestivă mai ales în stadiile 2 şi 3. Aceste criterii sunt foarte mobile, se modifică de la oră la oră, în sensul unei agravări progresive rapide, cu maximum în a 3-a zi de viaţă.

Identificarea prenatală a prematurilor cu risc de detresă respiratorie se poate face prin dozarea surfactantului în lichidul amniotic recoltat prin puncţie. Se cercetează doi parametri, şi anume:

- raportul lecitină/sfingomielină. Acesta este, în mod normal, 2/1. Dacă raportul scade la 1,5/1, riscul de detresă respiratorie creşte. Pentru a nu se obţine date eronate, lichidul amniotic nu trebuie să fie contaminat cu sânge sau meconiu înainte de determinare;
- fosfatidilcolina saturată (SPC) care la nou născutul la termen este mai mare de 500 mg/dl.

Prin ecografie fetală se vor identifica, de asemenea, toţi feţii cu greutate sub 1.350 g (sarcină sub 32 săptămâni), care au risc crescut de detresă respiratorie.

Complicaţiile detresei respiratorii

Complicaţiile majore imediate ale RDS sunt reprezentate de pneumotorax şi edemul interstiţial iar dintre complicaţiile tardive se citează displazia bronhopulmonară.

Începând cu anii '60, s-a descris *displazia bronhopulmonară* ca o consecinţă a respiraţiei asistate la nou născut. Astăzi, este considerată drept o complicaţie a barotraumei şi hiperoxiei şi este definită ca un sindrom de insuficienţă respiratorie cronică pe care îl dezvoltă foştii prematuri, care au suferit de detresă respiratorie şi au fost ventilaţi în perioada neonatală. Criteriile de diagnostic pot fi discutate la 28 de zile de viaţă şi constau din prezenţa tahipneei şi tirajului, necesarul unei cantităţi suplimentare de oxigen pentru menţinerea unei oxigenări adecvate şi modificări radiologice catalogate de Eduard într-un scor notat de la 1 la 4. Există şi criterii histologice pentru displazia bronhopulmonară, care constau din anomalii bronşice şi bronşiolare cu pierderea cililor, evidenţa regenerării epiteliale şi a metaplaziei scuamoase. În plus, se remarcă hipercelularitate a interstiţiului şi proliferare fibroblastică, tradusă în special prin fibroză perialveolară. Există şi zone de emfizem distructiv.

Condiţiile de apariţie a displaziei bronhopulmonare sunt prematuritatea şi administrarea mai mult de 24 de ore a oxigenului umidifiat, în concentraţie de 80-100% administrat cu presiune pozitivă intermitentă. Trebuie interpretată ca o prelungire nedorită a perioadei de vindecare a bolii membranei hialine, la care se asociază efectul nedorit al toxicităţii hiperoxiei şi al barotraumei. Se instalează la 11-20% dintre prematurii care au primit acest tratament sau la 1-10% dintre toţi prematurii cu detresă respiratorie neonatală, indiferent de tratament. Presiunea oxigenului de peste 2,5 mmHg este considerată barotraumă. Se vorbeşte de o susceptibilitate individuală şi, uneori, numai prematuritatea este suficientă pentru a explica apariţia ei. Pneumonia la nou născut poate fi de asemenea la originea displaziei bronhopulmonare. Aspectul radiologic include opacităţi parenchimatoase, iar în stadiul II zone de hipertransparenţă, uneori chiar ambele tipuri de leziuni pe acelaşi clişeu. În final, se poate instala cord pulmonar şi apare cardiomegalia. În primul an de viaţă, aceşti copii se reinternează frecvent, cu tablou clinic de bronşiolită. Diagnosticul diferenţial cu sindromul Mikity Wilson se impune şi unii autori susţin că există un *overlap* al celor două entităţi.

Tratamentul detresei respiratorii a prematurului

1. Tratamentul substitutiv cu surfactant este cel mai modern, cel mai logic şi mai eficient tratament al RDS, veritabilă noutate în neonatalogie. Se contează pe următoarele efecte terapeutice: ameliorarea complianţei, scăderea presiunii de distensie a alveolelor şi a efortului respirator, scăderea nevoilor de oxigen, reducerea complicaţiilor şi, mai ales, creşterea supravieţuirii (scăderea mortalităţii). În plan individual, eficacitatea tratamentului cu surfactant depinde de o multitudine de factori (structură, doză, tehnică de administrare, prezenţa substanţelor cu acţiune inhibitorie etc.).

Pentru tratamentul acestei afecţiuni sunt disponibile mai multe variante de surfactant. Acestea ar putea fi subclasificate în surfactant sintetic (Exosurf Neonatal) şi surfactant natural, la rândul lui putând fi de origine bovină (Survanta, Infasurf) sau porcină (Curosurf). Există şi surfactant de origine umană, singurul care conţine toate cele trei tipuri de proteine (SP-A, SP-B, SP-C), cele de origine animală având doar proteinele SP-B şi SP-C, iar surfactantul sintetic fiind lipsit de proteine.

Doza de surfactant pentru nou născut a fost stabilită empiric, dar ea este aproximativ egală cu cantitatea de surfactant a nou născutului la termen, şi anume 100 mg/kg, flacoanele conţinând 80, 120 sau 240 mg(80 mg/ml).

Deoarece, în principiu, toţi prematurii cu RDS sunt ventilaţi (fig. 8.5), surfactantul se administrează pe sondă endotraheală printr-un cateter, în bolus, în doză unică sau dublă, urmată de o injecţie cu aer şi apoi de ventilare manuală asistată timp de 2 minute, cu oxigen 100%, sub o presiune de 10-15 cm H_2O. Aceste manevre adiţionale au rolul de a omogeniza pătrunderea substanţei, în toate zonele pulmonare. Administrarea volumului de 1,5 sau 3 ml de lichid pe sonda endotraheală poate produce, la un prematur atât de mic, obstrucţia căilor aeriene, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, redistribuţia fluxului cerebral, cu posibila agravare sau chiar producere a hemoragiei cerebrale, veritabila şi cea mai importantă complicaţie a acestei terapii. Surfactantul acţionează *imediat* după administrare (câteva minute), ceea ce se soldează cu modificări ale parametrilor cu care lucrează ventilatoarele, care trebuie aşadar adaptate noii situaţii. Apar imediat ameliorarea parametrilor biologici, îmbunătăţirea oxigenării, scăderea efortului respirator şi o evidentă ameliorare radiologică.

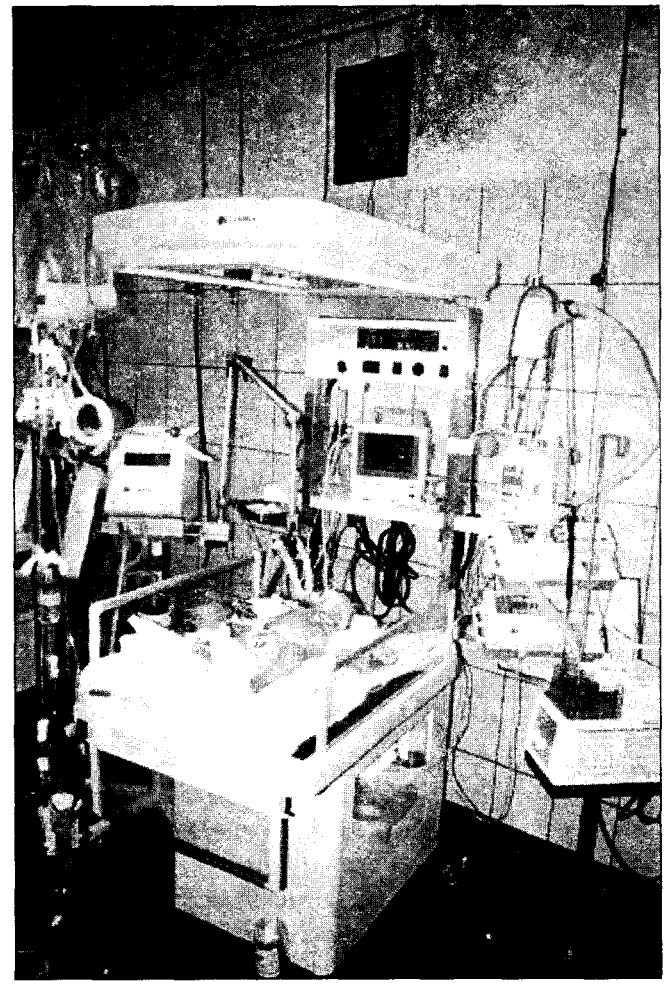


Fig. 8.5. Aspect din Departamentul de Terapie Intensivă pentru nou născuţi (NICU–*Neonatal Intensive Care Unit*), Spitalul de Urgenţă pentru Copii „Gr. Alexandrescu", Bucureşti.

Există o dispută, în prezent nerezolvată, referitoare la avantajul *profilaxiei cu surfactant* (tratamentul imediat, adică în primele 30 minute–2 ore, al tuturor prematurilor cu risc recunoscut de a dezvolta RDS, eventual tratarea lor chiar în sala de naşteri) şi al *tratamentului cu surfactant* al RDS o dată declanşat, eventual de la primele semne clinice, oricum în primele 72 de ore de viaţă.

Administrarea de surfactant nu este lipsită de riscuri şi ea trebuie supravegheată de echipe special pregătite, în secţii speciale de neonatalogie, foarte bine utilate. Deşi parametrii respiratori se îmbunătăţesc imediat, se poate asista, la un interval de câteva ore, la agravarea cazului, de această dată prin creşterea fluxului de sânge din aortă în circulaţia pulmonară, prin canalul arterial persistent la prematur, flux favorizat de scăderea presiunii în artera pulmonară, tocmai ca urmare a ameliorării ventilaţiei. Această încărcare circulatorie pulmonară creşte riscul de edem pulmonar acut şi de apariţie a hemoragiei pulmonare, o altă complicaţie redutabilă a tratamentului. În acest caz, este indicată manipularea farmacologică a PA cu intometacin (vezi capitolul 10), care scade incidenţa hemoragiei pulmonare. Dacă nu se obţine scăderea debitului prin şunt la nivelul CA (demonstrat ecocardiografic), se recomandă ligatura chirurgicală, dacă şuntul persistă peste 3 zile. Poate că asocierea surfactant-indometacin ar impune un alt tipar de administrare. Creşterea şuntului prin CA poate avea ca efecte şi ischemia cerebrală şi agravarea sau producerea hemoragiei ventriculare. Hemoragia ventriculară pare mai rară după tratamentul cu surfactant sintetic. Se va ţine cont de caracterul autolimitat al bolii şi de necesitatea susţinerii funcţiilor vitale, fără supraadăugarea patologiei iatrogene.

Următoarele măsuri terapeutice sunt indispensabile:

2. Menţinerea echilibrului termic, prin utilizarea incubatoarelor. Hipotermia are efect negativ asupra sintezei de surfactant, agravând acidoza. Temperatura incubatorului va fi reglată în funcţie de greutatea prematurului.

3. Menţinerea echilibrului hidroelectrolitic. Aportul oral este iluzoriu în primele zile, la prematurul cu detresă respiratorie, mai ales dacă este ventilat. Aportul de lichide parenteral, constând din soluţie de glucoză 5%, va fi strict controlat. Doza recomandată este de 60-70 ml/kg în prima zi. Lichidele perfuzate vor fi crescute treptat, până

la maxim 120-150 ml/kg. Deoarece funcţia pulmonară este favorabil influenţată de depleţia de lichide, diureticele au un rol central în terapia detresei respiratorii. Se recomandă furosemid, în doză de 1-3 mg/kg, administrat i.v.; nu are efecte negative asupra greutăţii, tensiunii arteriale şi depleţiei de sodiu. S-a remarcat că există o oarecare „lentoare" în obţinerea efectului terapeutic şi diureza este maximală abia la 36-48 de ore de la începerea tratamentului. Oricum, diureza precede ameliorarea pulmonară şi trebuie să fie egală cu 80% din aportul de lichide, pentru ca această ameliorare să se producă. Hiperhidratarea este mai de temut decât deshidratarea şi, pentru reglarea şi controlul cantităţii de lichide administrate parenteral, sunt de dorit pompele de perfuzie şi utilizarea celor mai mici volume.

4. Corectarea tulburărilor echilibrului acidobazic. Acidoza metabolică se corectează eficient cu bicarbonat de sodiu, deşi, din cauza blocului alveolocapilar, indicaţia teoretică ar fi mai restrânsă. Se recomandă doze mici, de 1-2 mEq/kg bicarbonat de sodiu, care pot fi administrate fără determinarea pH-ului. Peste această cantitate, dozele se vor corela cu BE.

Soluţiile recomandate sunt cele izotone (14‰) sau semimolare 4,2%. Diluarea lor cu soluţii de glucoză 5% în proporţii de 1/2-1/3 este obligatorie. Se recomandă pentru administrare în special venele periferice şi numai în condiţii excepţionale cateterul ombilical. Alternativa la soluţia de bicarbonat este soluţia THAM (trisaminometan) 0,3 M, care se recomandă în doză de 1 ml/kg pentru fiecare zecime sub pH 7,4.

5. Administrarea de rutină a antibioticelor este justificată de imposibilitatea de a distinge, în stadiile iniţiale, septicemia cu streptococ B de detresa respiratorie neonatală. Se recomandă o asociere de betalactamine (penicilina sau ampicilina) cu aminoglicozide (tobramicina sau gentamicina) (vezi *Sepsis precoce*).

6. Oxigenoterapia constituie terapia de şoc. Se va administra iniţial în incubator, cu un debit care să permită menţinerea pO_2 între 50 şi 70 mm Hg. Dacă FiO_2 este de 30% pentru atingerea acestui parametru, unul din criteriile de diagnostic pentru detresa respiratorie neonatală este îndeplinit. Dacă pO_2 tinde să se apropie de 50 mmHg, în ciuda creşterii FiO_2 iar pCO_2 creşte spre 50 mmHg, sunt îndeplinite condiţiile necesare pentru instituirea ventilaţiei asistate cu presiune pozitivă.

Deoarece se estimează ca durata ventilaţiei să fie relativ lungă, intubaţia endotraheală devine obligatorie. Ventilaţia se va ajusta astfel încât pO_2 să se poată menţine între 60-80 mmHg, pCO_2 între 38 şi 50 mmHg şi pH-ul arterial între 7,3-7,4. Ventilaţia asistată corectează hipoxia, hipercarbia şi acidoza respiratorie (acidoza metabolică se corectează cu bicarbonat). Se variază frecvenţa respiratorie, presiunea pozitivă şi concentraţia de oxigen în aerul inspirat, în funcţie de parametrii biologici.

7. Oxidul nitric (NO), factor de relaxare a endoteliului, este în prezent subiectul unor cercetări extensive referitoare la acţiunea sa principală, aceea de vasodilatator selectiv pulmonar. Se sintetizează din arginină, sub acţiunea NO-sintetazei. S-a dovedit că, administrat pe cale inhalatorie, îmbunătăţeşte raportul ventilaţie/perfuzie, în cazurile de insuficienţă respiratorie. În toate cazurile de RDS complicate cu hipertensiune pulmonară, NO administrat inhalator îmbunătăţeşte oxigenarea. Acest efect a fost dovedit şi în cazuri de RDS fără hipertensiune pulmonară. *In vitro* are acţiune de inactivare a surfactantului, datorită proprietăţilor sale antioxidante. În etapa actuală, sunt necesare date suplimentare care să autorizeze utilizarea NO în tratamentul RDS.

Profilaxia detresei respiratorii. Evitarea naşterilor premature şi a operaţiei cezariene fără justificare suficientă se înscriu între măsurile generale de prevenire. Identificarea, încă din timpul sarcinii, a posibililor candidaţi cu risc crescut de detresă respiratorie impune administrarea unui corticosteroid sintetic cu 48-72 ore înainte de naştere, tuturor femeilor gravide care nu suferă de diabet, toxemie gravidică sau boală renală, mai ales dacă este vorba de o sarcină sub 32 săptămâni. Deci, dacă examenul lichidului amniotic probează imaturitatea pulmonară, se vor administra 1-2 doze de dexametazonă, care ar stimula sinteza surfactantului fetal.

SINDROMUL ASPIRAŢIEI DE MECONIU

Cuvântul *meconium* provine din limba greacă, de la *meconium-arion* şi înseamnă *opium-like*. Aristotel i-ar fi dat acest nume, crezând că induce somn fătului!

Meconium este o substanţă brun-verzuie, care conţine secreţii gastro-intestinale, bilă şi mucus, acizi biliari, lichid amniotic şi lanugo înghiţit. Se poate identifica în tubul digestiv al fătului între 10-16 săptămâni de gestaţie. Trecerea meconiului în lichidul amniotic a fost considerată un marker de asfixie pre- şi intranatală, argumentându-se că asfixia i.u. declanşează peristaltica intestinală a fătului şi relaxează sfincterul anal. Evacuarea meconiului în lichidul amniotic are rareori loc înainte de 37 de săptămâni de gestaţie, de aceea sunt autori care îl consideră semn de maturitate a fătului.

Aspiraţia meconiului în căile respiratorii – care survine dacă nu s-a reuşit o aspiraţie eficientă a căilor respiratorii înainte de prima respiraţie – este urmată de semne şi simptome grupate sub denumirea sindromul aspiraţiei de meconiu. Denumirea anglo-saxonă este MAS (*meconium aspiration syndrome*). Aspiraţia acestei substanţe vâscoase poate bloca complet căile respiratorii sau, dacă ajunge în căile respiratorii mai mici, poate realiza atelectazie sau tulburări de ventilaţie/perfuzie. După câteva ore, se instalează o reacţie inflamatorie, cu migrare locală de leucocite polimorfonucleare, ca răspuns la aspirarea acestui „corp străin". Aceste celule eliberează mediatori chimici (citokine, eicosanoizi). Se realizează

o pneumonie „chimică", ce conduce la apariţia hipoxemiei, acidozei şi hipercapniei şi, ulterior, la hipertensiune pulmonară persistentă la nou născut.

Există păreri diferite de cele relatate anterior, considerate date clasice. Astfel, se comentează că prezenţa meconiului în lichidul amniotic nu este un marker de suferinţă fetală şi că nici o intervenţie pediatrică sau obstetricală nu poate preveni MAS şi consecinţele sale. Aceasta deoarece pătrunderea meconiului în căile respiratorii este consecinţa unor gaspuri intrauterine. Este greu de explicat, în această eventualitate, scăderea incidenţei MAS în ultimii ani, ca urmare a unor măsuri de aspiraţie riguroasă a căilor respiratorii ale nou născutului în sala de naşteri. Aceiaşi autori cred că leziunile histologice care însoţesc MAS sunt mai degrabă consecinţa asfixiei şi nu a prezenţei meconiului în parenchimul pulmonar. O observaţie care contrazice această părere este aceea că, de obicei, aceşti nou născuţi sunt aparent sănătoşi la naştere, ţipă viguros, au scorul Apgar mai mare sau egal cu 5 şi nu par a fi avut semne de suferinţă intrauterină. Numai aspiraţia faringiană nu este întotdeauna suficientă pentru a preveni MAS, astfel că se propune ca alternativă intubarea nou născutului şi aspirarea căilor respiratorii *după intubare*. Se realizează astfel o aspiraţie traheală. Păreri recente autorizate consideră că fătul poate să prezinte defecare intrauterină ca semn de maturitate şi mai puţin probabil ca semn de asfixie. Dacă meconiul se amestecă cu o cantitate mare de lichid amniotic, nu se petrec incidente serioase. Dacă există oligohidramnios şi amestecul este mai vâscos, nou născutul este depresat la naştere şi prezintă în continuare MAS.

Se pare că prezenţa meconiului în lichidul amniotic se întâlneşte în 12,5% dintre naşteri. Dintre acestea, 20-30% au un scor Apgar mai mic decât 6 şi doar 5% dezvoltă MAS (mortalitate 4%).

Tabloul clinic este dominat de semne de insuficienţă respiratorie, cu simptomatologie identică cu detresa respiratorie prin deficit de surfactant a prematurului, cu diferenţa că survine la un nou născut normoponderal, la care surfactantul a fost doar „neutralizat" de prezenţa meconiului. În aceste cazuri nu există deficienţă primitivă de surfactant, ci este afectată în special funcţia de scădere a tensiunii superficiale exercitată de surfactant, prin efectul citotoxic direct al meconiului asupra pneumocitelor de tip 2. Deşi aceste date par să impună ca logic tratamentul cu surfactant exogen în MAS, studiile experimentale nu au confirmat eficienţa acestuia. Se discută încă doza, concentraţia, ritmul de administrare, precum şi efectele benefice demonstrate ale surfactantului exogen în tratamentul MAS.

Tabloul radiologic constă din alternanţa de zone de atelectazie, condensare cu zone hiperaerate, epanşament pleural, pneumotorax sau pneumomediastin. Relaţia dintre aspectul radiologic şi severitatea MAS este greu de documentat.

Tratament. Deşi asupra eficienţei aspiraţiei orofaringiene înainte de prima respiraţie există unele reţineri (privind eficacitatea în prevenirea MAS), aceasta este general acceptată şi practicată. Nu există consens asupra necesităţii aspirării traheale după intubaţie, în sensul că nu sunt bine definite categoriile de nou născuţi care trebuie supuse acestei manevre invazive. Se acceptă ca justificată utilizarea acestei manevre agresive la nou născuţii sever depresaţi sau la cei la care meconiul este în mod evident deosebit de abundent, vâscos şi foarte probabil că a fost aspirat. Nu este clar încă dacă asocierea intubaţie + aspiraţie traheală trebuie să fie selectivă sau universală.

Utilitatea tratamentului cu surfactant exogen urmează a fi demonstrată.

Dexametazona a fost recomandată pentru contracararea procesului inflamator pulmonar, dar rezultatele nu sunt validate în toate studiile. Antibioterapia rămâne controversată. Pneumonia prin aspiraţia de meconiu este mai degrabă chimică, dar la această vârstă este greu de distins o pneumonie chimică de una bacteriană.

Rolul oxidului nitric administrat pe cale inhalatorie rămâne a fi definit în MAS, dar există studii care pledează pentru efectul lui favorabil în ameliorarea oxigenării. Evaluarea funcţională respiratorie a copiilor care au supravieţuit MAS a demonstrat clar existenţa unor sechele, dintre cele mai comune fiind *wheezing*-ul persistent şi recurent şi bronhospasmul la efort.

INFECŢIA BACTERIANĂ PERINATALĂ

Epidemiologie. În timpul sarcinii şi până la ruptura membranelor amniotice, mediul intrauterin care înconjoară fătul este steril. În timpul delivrenţei şi imediat postnatal nou născutul vine în contact cu o multitudine de microorganisme şi, curând după naştere, are loc colonizarea tegumentelor, a tractului gastrointestinal şi respirator al nou născutului. Această „evoluţie" se petrece de obicei fără incidente şi numai unii nou născuţi dezvoltă stări de boală.

Colonizarea postnatală are loc în următorul ritm: 20-25% în prima zi, 60-65% între a 3-a şi a 5-a zi. Infecţiile nozocomiale transmise prin mâna personalului şi manevrele agresive de reanimare neonatală se constituie ca cele mai importante căi de contaminare „orizontală".

Trebuie făcută distincţie între noţiunea de nou născut contaminat şi cea de nou născut infectat. *Nou născutul contaminat (colonizat) se caracterizează prin culturi bacteriologice pozitive prelevate din axul aerodigestiv (culturi nazale, faringiene, coprocultura, culturi tegumentare), fără semne clinice de boală.* Nou născutul infectat prezintă manifestări clinice, *culturi centrale pozitive (hemocultura, urocultura, cultura LCR)* asociate cu un sindrom inflamator biologic (creşterea numărului absolut al leucocitelor, al polimorfonuclearelor, cu

devierea la stânga a formulei leucocitare, trombocitopenie, creşterea valorilor proteinei C reactive, VSH, fibrinogen). Culturile bacteriene pozitive (chiar centrale), în absenţa unui sindrom inflamator, ridică suspiciunea unei posibile suprainfectări în momentul recoltării. În ciuda numeroaselor date noi referitoare la infecţiile bacteriene neonatale precum şi a arsenalului impresionant de antibiotice de care dispunem, sepis-ul neonatal şi meningita nou născutului continuă să reprezinte principala cauză de morbiditate şi mortalitate ale acestui segment al populaţiei infantile. Supravieţuitorii meningitelor supurate pot avea importante sechele neurologice. În centre bine utilate din ţările dezvoltate, incidenţa sepsis-ului neonatal este raportată la 1-10‰ dintre nou născuţi, dar într-un climat de austeritate economică, procentul pare a fi mai ridicat.

Factorii de risc pentru infecţia bacteriană neonatală precoce pot fi identificaţi la mamă şi făt. Dintre factorii materni, ruptura prematură a membranelor amniotice (RPM) este considerat cel mai semnificativ. În urmă cu câteva decenii, RPM se considera ca fiind sinonimă cu corioamniotita şi se recomanda fără întârziere declanşarea travaliului, chiar cu riscul subînţeles al unei naşteri premature. Cunoştinţele recente şi eficacitatea măsurilor profilactice (antibioterapie, corticoterapie, medicamente tocolitice) permit aprecierea cu discernământ a riscului unei naşteri premature faţă de cel de a preveni corect infecţia şi a prelungi gestaţia. RPM creşte riscul de corioamniotită cu streptococ β hemolitic tip B (GBS) la 15%, pentru o gestaţie < 37 săptămâni. Riscul infectării nou născutului creşte de circa 10 ori dacă RPM este mai veche de 24 de ore şi mama are ITU cu GBS, a devenit febrilă în cursul travaliului sau are culturi vaginale pozitive pentru GBS (există metode rapide de diagnostic antepartum a infecţiei cu GBS–testul OIA şi Strep B OIA). Se contează pe faptul că 70% dintre femei au infecţie vaginală masivă cu GBS. Există o relaţie strânsă între gradul de colonizare a mamei şi riscul de infecţie la nou născut. Copiii colonizaţi la sedii multiple au risc crescut să dezvolte infecţie invazivă.

Cea mai obişnuită metodă profilactică este administrarea de penicilină mamei, iar clindamicina s-a deovedit la fel de eficientă în realizarea acestei profilaxii (chimioprofilaxie intrapartum).

Dintre factorii fetali, unul dintre factorii de risc pentru sepsis este greutatea mică la naştere. Sepsis-ul este de 8 ori mai frecvent la categoria de greutate 1000-1500 g, în comparaţie cu categoria de greutate 2000-2500 g şi este de 26 ori mai frecvent la prematurii < 1000 g în comparaţie cu copiii > 2500 g. Dacă cei 3 factori de risc (greutatea foarte mică la naştere, RPM > 18 ore şi mamă febrilă în cursul travaliului) se combină, riscul de sepsis neonatal prin transmitere materno-fetală a infecţiei devine maxim. În cazul sepsis-ului nozocomial, reanimarea agresivă, procedurile invazive, respiraţia asistată mecanic, cateterele venoase centrale, hiperalimentaţia, durata lungă de recuperare nutriţională sunt tot atâţia factori de risc pentru infecţia bacteriană în maternitate, mai ales la prematuri.

Etiologie. Germenii cauzali cei mai întâlniţi în SUA sunt streptococul β hemolitic de grup B, *Escherichia coli* şi *Listeria monocytogenes* dacă ne referim la sepsis-ul cu debut precoce (primele 7 zile de viaţă), situaţie în care este suspectată transmiterea materno-fetală a infecţiei. Pentru sepsis-ul cu debut tardiv (> 7 zile), germenii cei mai întâlniţi sunt *Stafilococcus aures*, *Enterobacteriaceae* şi stafilococii coagulazo-negativi, ultimii prezenţi în mod caracteristic în secţiile de prematuri. Rezistenţa la antibiotice a florei selecţionate de spital care determină infecţiile nozocomiale (sepsis cu debut tardiv) este notorie.

Infecţia cu *streptococ β hemolitic grup B*, cunoscută în literatura internaţională ca GBS (*group B streptococcal infection*) este cea mai frecventă etiologie a sepsis-ului neonatal cu debut precoce (primele 24-48 ore) (2-4‰). Există şi o formă clinică cu debut tardiv (vârsta medie 24 zile). RPM, mama febrilă în cursul travaliului, naşterea prematură şi, mai ales, bacteriuria maternă dovedită cu GBS constituie factori de risc pentru sepsis precoce neonatal. Antibioterapia intrapartum este recomandată dacă aceşti factori de risc se cumulează. Germenii care produc meningită cu debut precoce sunt din tipul 3 capsular. Această floră contaminează vaginul a 30% dintre parturiente. Nou născutul se infectează înghiţind secreţiile vaginale. Cele mai frecvente manifestări sunt septicemia (30-40%), meningita (20-30%) şi pneumonia cu GBS (30-40%), greu de distins de RDS. Diagnosticul etiologic se susţine prin izolarea germenului din culturi din LCR, sânge sau lichid pleural. Formele de infecţii tardive cu GBS au toate caracterele infecţiilor nozocomiale.

Listeria monocytogenes poate infecta nou născutul cu o incidenţă de 13/100.000 naşteri. Ca şi în infecţia cu GBS, există o formă clinică cu debut precoce şi alta cu debut tardiv. Deşi este recunoscută a afecta organisme cu apărarea imună compromisă, acest deficit nu poate fi demonstrat în toate cazurile de infecţie. Tropismul particular al *Listeriei monocytogenes* pentru placentă este bine cunoscut şi explică unele cazuri de avort şi naşterea de feţi morţi.

Dintre infecţiile transmise vertical, se mai pot cita cele produse de *Haemophilus influenzae* netipabil, enterococi, *Citrobacter diversus*.

Infecţiile nozocomiale neonatale se caracterizează printr-un interval liber de circa 7 zile. Ele constituie o realitate a multor secţii de nou născuţi din ţara noastră şi afectează în special prematurii şi nou născuţii care au fost supuşi unei reanimări agresive perinatale (intubaţie, cateterizarea venei ombilicale); se mai datoresc aglomeraţiei, neglijenţei personalului. Transmiterea orizontală a infecţiei are loc în condiţii de igienă precară, prin mâinile personalului şi echipament (catetere, sonde de intubaţie, mai puţin biberoane, tetine, scutece), condiţii care îşi exercită efectul nefast în condiţii de austeritate

economică şi scădere a vigilenţei în aplicarea măsurilor antiepidemice.

Stafilococul auriu, cu suşe meticilino-rezistente, ca şi stafilococii coagulazo-negativi (40-80% meticilinorezistenţi) constituie flora gram pozitivă cea mai întâlnită. Cel mai reprezentativ germene din grupa stafilococilor coagulazo-negativi este *Stafilococcus epidermidis*. Au fost necesare observaţii minuţioase pentru a interpreta adecvat hemocultura pozitivă pentru stafilococ coagulazo-negativ, şi anume ca infecţie adevărată şi nu ca germene de contaminare în secţiile de terapie intensivă pentru prematuri. Aparatura sofisticată de reanimare neonatală pentru susţinerea respiraţiei şi nutriţiei, tehnicile invazive cum sunt cateterele ombilicale, arteriale şi venoase, cateterele periferice venoase, cateterizarea vezicii urinare şi intubaţia traheală constituie condiţii favorizante pentru infectarea nou născutului. Unele malformaţii (mielomeningocel) predispun nou născutul la infecţie.

Manifestări clinice

Sepsis neonatal este denumirea acceptată pentru infecţia sistemică care evoluează în primele 30 de zile de viaţă. Germenele se găseşte în circulaţie şi poate fi pus în evidenţă prin hemocultură; în multe cazuri, nu se pot identifica sedii secundare de localizare a infecţiei. Această situaţie va fi distinsă de bacteriemia tranzitorie a nou născutului, care nu se însoţeşte de semne de boală. Tabloul clinic în sepsis este consecinţa acţiunii citokinelor proinflamatorii eliberate în cantitate excesivă, mai degrabă decât consecinţa acţiunii directe a germenilor sau produselor lor asupra ţesuturilor şi organelor, aşa cum se credea până relativ recent. Mecanismul fiziopatologic al sepsis-ului, indiferent de etiologie, explică tabloul clinic destul de unitar al acestuia la nou născut, cu unele nuanţe dacă ne referim la sepsis cu debut precoce sau cu debut tardiv, care se disting prin germenii cauzali şi modalităţile diferite de dobândire a infecţiei. Unele precizări devin necesare şi ele se referă la caracteristicile legate de vârstă şi reactivitate. Semnele iniţiale de boală sunt subtile şi greu de interpretat de către persoane fără experienţă în neonatologie. Pentru nou născutul cu risc de sepsis, gradul de suspiciune a medicului trebuie să fie maxim.

Sepsis-ul neonatal cu debut precoce (primele 3 zile de viaţă) este, cel mai frecvent, consecinţa infecţiei cu streptococ β-hemolitic grup B care produce mamei endometrită, amniotită sau infecţie urinară, iar nou născutului o boală cu bacteriemie (cu incubaţie extrem de scurtă).

Debutul sepsis-ului cu GBS (incubaţie sub 3 zile) se caracterizează prin semne clinice ce pot fi atribuite cu uşurinţă unor cauze neinfecţioase (adesea detresei respiratorie a prematurului în lipsă de surfactant sau traumatismului obstetrical). Detresa respiratorie precoce se asociază cu crize de apnee, şoc septic, meningită precoce. Se mai semnalează dificultăţi de termoreglare (hipo- sau hipertermie), tulburări ale stării de conştienţă (somnolenţă, iritabilitate), refuzul alimentaţiei, vărsături, meteorism abdominal. Meningita poate fi concomitentă cu sepsis-ul neonatal (mai mult de 30% dintre cazuri), dar de obicei nu există semne clinice ce pot fi atribuite suferinţei sistemului nervos central. Convulsiile nu apar constant şi pot fi interpretate ca făcând parte din alte sfere etiologice.

Sepsis-ul neonatal cu debut tardiv (după vârsta de 5 zile). Noţiunea de „interval liber" în care evoluţia nou născutului nu a înregistrat anomalii este esenţială pentru definirea acestor infecţii, *întotdeauna nozocomiale*. Există riscul de subinterpretare a unor manifestări clinice subtile, ceea ce are drept consecinţă externarea nou născutului, care dezvoltă tabloul clinic la domiciliu, eludându-se elementul important de epidemie de secţie de neonatologie.

Sepsis-ul tardiv cu *stafilococ coagulazo negativ (SCN)* apare mai frecvent la prematurii plurispitalizaţi. Simptomatologia subtilă şi necaracteristică constă din crize de apnee, bradicardie, instabilitate termică, meteorism abdominal, ţipăt slab, hipotonie musculară. În stadiul următor, de şoc septic, se adaugă tulburări de perfuzie tisulară cu cianoză şi răcirea extremităţilor, timp de recolorare capilară întârziat, puls rapid şi abia perceptibil, hipotensiune arterială în afara unui sindrom acut de deshidratare (şoc cald). Intervenţia terapeutică poate fi ineficientă şi atunci se derulează rapid tabloul şocului refractar (hipotensiune, oligurie) şi sindromul disfuncţiei organice multiple. Tabloul clinic este foarte sugestiv pentru diagnostic, dar mortalitatea este foarte mare. Asfel, nou născutul prezintă semne de suferinţă cerebrală acută (comă, convulsii), icter, oligurie, hepatomegalie, detresă respiratorie de tip adult care conduce în final la hemoragie pulmonară, tulburări de hemostază prin trombocitopenie sau activarea coagulării intravasculare diseminate. Semnele „clasice" de meningită (comă, convulsii, opistotonus, hipertermie) sunt tardive şi se adaugă sindromului de disfuncţie multiorganică.

Investigaţii de laborator

Diagnosticul de laborator în sepsis este dominat de *examenul bacteriologic* care urmăreşte identificarea germenului cauzal, precum şi sensibilitatea acestuia la antibiotice. Doar culturile „centrale" au valoare pentru susţinerea diagnosticului. Hemocultura pozitivă autentifică bacteriemia, definitorie pentu susţinerea diagnosticului. Hemoculturile vor fi recoltate din venele periferice (ele având aceeaşi valoare ca şi cele recoltate din cateterul ombilical), cele din cateterul venos central probând adesea culturi fals pozitive. Un volum de 1 ml sânge pare a fi suficient, dar recoltarea a două hemoculturi succesive creşte şansa de pozitivitate. Cultura pozitivă din LCR, ca şi urocultura au semnificaţie asemănătoare, infectarea

meningelui sau a tractului urinar făcându-se doar pe cale hematogenă la nou născut. Metodele clasice ale laboratorului de bacteriologie furnizează însă clinicianului rezultatele după un interval de timp inacceptabil de lung în comparaţie cu viteza de desfăşurare a proceselor fiziopatologice. Aceste metode au şi sensibilitate mică, în special privind diferenţierea de flora ubicuitară. Metodele moderne permit identificarea rapidă a antigenelor bacteriene, prin tehnica imunologică (ELISA), aglutinarea particulelor de latex etc. Nu există astfel de metode pentru germenii gram negativi implicaţi în sepsis-ul neonatal, cu excepţia *Haemophilus influenzae* tip B şi *E. coli* cu antigen capsular K_1.

Metode foarte moderne de diagnostic bacteriologic sunt cele de tipare moleculară (cu endonuclează de restricţie). Principalele avantaje ale noilor tehnici sunt rapiditatea obţinerii rezultatului, sensibilitatea şi specificitatea metodei, care contracarează toate „defectele" metodelor clasice. În plus, prin tehnicile moleculare se identifică filiaţia cazurilor (foarte importantă din punct de vedere epidemiologic) şi se cercetează tipul de rezistenţă la antibiotice. În neonatologie, ca de altfel în toate specialităţile medicale, rezistenţa crescândă a germenilor la antibiotice este o realitate de netăgăduit în etapa actuală. Această multirezistenţă bacteriană dirijează de fapt spectrul etiologic al infecţiilor nozocomiale în secţiile de neonatologie. Pentru motive practice, acesta ar trebui să fie întotdeauna cunoscut şi comunicat periodic.

Culturile şi colorarea gram a aspiratului gastric au o mică valoare predictivă şi o foarte mică specificitate, dovedind doar aspirarea unor secreţii infectate şi nu răspunsul inflamator al nou născutului. Acreditată în urmă cu două decenii ca metodă de diagnostic în neonatologie, această procedură trebuie eliminată din practica clinică.

Examinarea LCR este obligatorie dacă la un nou născut cu semne de sepsis se suspectează meningita. Nu se efectuează nou născuţilor asimptomatici, fără factori de risc. Este preferabil să fie efectuată înainte de antibioterapie. Culturile din LCR contribuie la identificarea agentului etiologic. Este neobişnuit ca un nou născut cu meningită să aibă o celularitate normală a LCR! Nu se efectuează PL unui nou născut „instabil" sau cu o diateză hemoragică necorectată. Un studiu retrospectiv efectuat pe 43 de cazuri de meningită neonatală a arătat că 12/43 aveau hemoculturi negative, 7/43 erau asimptomatici şi PL se efectua doar pentru că aveau diagnosticul de sepsis!

Celelalte examene de laborator utile în sepsis-ul neonatal ar putea fi subîmpărţite în două categorii, şi anume examene de laborator cu valoare predictivă şi examene care certifică şi stabilesc amploarea disfuncţiei organice multiple.

Examene de laborator cu valoare predictivă. Modificările hemogramei sunt esenţiale pentru confirmarea diagnosticului de sepsis. Reamintind fiziopatologia şocului septic, se poate remarca faptul că eliberarea de citokine, mediatori primari ai factorului de necroză tumorală (TNF), interleukină 1 (IL_1), activarea moleculară endotelială, activarea sistemului complement, toate au ca efect mobilizarea şi stimularea funcţiei opsonocitofagice a polimorfonuclearelor (PMN). Sub acţiunea citokinelor şi complementului, are loc o revărsare de PMN în torentul circulator. Hemograma oglindeşte fidel această etapă fiziopatologică şi se notează leucocitoza cu neutrofilie şi apariţia de elemente tinere (imature).

Identificarea acestor modificări are valoare predictivă pentru sesizarea etapelor iniţiale ale sepsisului. Valorile normale în primele 4 ore de viaţă sunt următoarele: numărul mediu normal de leucocite este de 24.000/mm^3 (cu variaţii între 16.200-31.500/mm^3), iar numărul mediu normal de PMN este de 15.622/mm^3 (cu variaţii între 9.500-21.500/mm^3). Indicele leucocitar (raportul I/T, în care I = numărul de PMN tinere şi T = numărul total de PMN) este în mod normal sub 0,2. *Neutropenia* la nou născut este declarată la un număr mai mic de 1500/mm^3. Dacă se suspectează sepsis precoce, numărătoarea se va face în următoarele 8-12 ore după naştere. Neutropenia a fost semnalată la copiii mamelor cu hipertensiune arterială sau preclampsie şi a fost etichetată ca un important factor de risc pentru infecţie neonatală. Există şi *neutropenie tranzitorie* în sepsis, care ar putea fi explicată de răspunsul medular neadecvat, consumptia crescută sau creşterea activităţii PMN în endoteliu. Se ştie că interacţiunea leucocite-endoteliu reprezintă un eveniment central în generarea şi apoi amplificarea cascadei inflamatorii. Aderenţa leucocitelor de endoteliu este mediată de receptorii leucocitari din familia integrinelor (CD_{11} – CD glicoproteine) situate pe leucocite, cărora le corespund liganzi specifici pe endoteliu.

Un număr de leucocite < 5000/mm^3, un număr total de neutrofile < 1000/mm^3 şi devierea la stânga a formulei leucocitare, cu apariţia de elemente nesegmentate (raport I/T > 0,2) sunt considerate sugestive şi pot fi interpretate ca semn de infecţie la nou născut. Această determinare se poate repeta la interval de 8-12 ore la nou născutul cu risc. Numărul absolut de neutrofile este mai semnificativ decât numărul total de leucocite. Neutropenia < 1750/ mm^3 este specifică pentru sepsis, dar numărul neutrofilelor > 2000/mm^3 este mai sensibil.

O dată declanşată cascada citokinelor proinflamatorii, concomitent cu bacteriemia, laboratorul sesizează şi prezenţa reactanţilor de fază acută (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen), iar laboratoarele moderne identifică şi alţi markeri cu valoare predictivă pentru sepsis, cum sunt creşterea lactacidemiei (valoare normală sub 2 mmol/l), tendinţa la hipoglicemie, creşterea nitraţilor şi nitriţilor (paralel cu producţia de NO). Proteina C reactivă este un marker important de sepsis neonatal, dacă se fac două determinări succesive şi se constată „pozitivarea ei" de la < 1 mg/dl (valoare negativă) la > 6 mg/dl (valoare

foarte semnificativă). Lactacidemia peste 2 mmol/l este demonstrată a fi semn precoce de sepsis neonatal şi exprimă hipoxie, metabolism hipoxic precum şi disfuncţie hepatică cu afectarea gluconeogenezei.

Interleukina 6 (IL 6) este un mediator al inflamaţiei, responsabil de pozitivarea reactanţilor de fază acută. Creşte la toţi nou născuţii cu infecţie sistemică (sensibilitate de 90%). Valorile citokinelor la nou născut şi rolul lor în diagnosticul de sepsis neonatal sunt prezentate în tabelul 8.6.

Răspunsul la infecţia sistemică al organismului gazdă se caracterizează prin reacţie inflamatorie şi procoagulantă. Citokinele proinflamatorii (TNF, $IL_{1\beta}$ IL_6) sunt capabile să activeze coagularea şi să inhibe fibrinoliza, în timp ce trombina ca factor procoagulant stimulează factorii proinflamatori. Rezultatul final este o injurie endovasculară difuză cu disfuncţie multiorganică, ce poate conduce la deces. Proteina C activată endogenă (vezi *„Stările de hipercoagulabilitate"*), favorizează fibrinoliza şi inhibă tromboza şi inflamaţia şi se constituie ca un important modulator al stărilor de hipercoagulabilitate şi eliberare excesivă de citokine proinflamatorii, caracteristic stărilor septicemice. Proteina C activată rezultă din convertirea unui precursor inactiv, prin cuplare cu trombomodulina. Aceste observaţii au condus la măsuri terapeutice foarte eficiente care utilizează proteina C activată obţinută prin inginerie genetică pentru tratamentul sepsisului grav, deoarece s-a demonstrat deja scăderea nivelului proteinei C activate la copiii cu sepsis.

Este unanim acceptat că un nou născut cu risc de infecţie şi semne clinice minore, dar care asociază leucocitoză cu PMN şi deviere la stânga a formulei leucocitare, la care este autentificată şi prezenţa reactanţilor de fază acută, poate fi etichetat şi tratat ca sepsis, înainte de confirmarea bacteriologică, deoarece eliberarea citokinelor proinflamatorii, care determină creşterea reactanţilor de fază acută, este concomitentă cu bacteriemia şi declanşată de aceasta. Cele mai utilizate 5 criterii cu valoare predictivă pentru infecţia sistemică neonatală şi accesibile în toate maternităţile din ţara noastră sunt următoarele:

1. număr de leucocite < 5000/mm^3
2. raportul leucocite nesegmentate/leucocite segmentate > 0,2
3. proteina C reactivă pozitivă (> 5 mg/dl)
4. creşterea nivelului de haptoglobină
5. VSH > 15 mm/oră.

Dacă rezultatul acestor 5 teste este normal, probabilitatea de sepsis neonatal este nulă. Dacă 3 din cele 5 criterii sunt pozitive, probabilitatea de infecţie sistemică este 90%! Metodele moderne de determinare a citokinelor vor creşte mult acurateţea diagnosticului, chiar înainte de a avea rezultatele bacteriologice.

Examene de laborator care demonstrează afectarea multisistemică. Examinarea LCR este obligatorie pentru recoltarea de culturi. Valorile obţinute vor fi interpretate adecvat, ţinând cont de particularităţile vârstei şi ştiind că în mod normal există un grad de pleiocitoză şi creşterea albuminorahiei la nou născut. LCR cu peste 100 celule/mm^3, cu predominenţa PMN, cu proteinorahie peste 150 mg/dl şi glicorahie sub 40 mg/dl (interpretată cu prudenţă în relaţie cu glicemia) constituie un tablou care pledează pentru diagnosticul de meningită neonatală. Alterarea homeostaziei LCR este consecinţa multiplicării germenilor în spaţiul subarahnoidian, alterării permeabilităţii barierei hematoencefalice, a edemului cerebral şi a tulburărilor de autoreglare a fluxului sanguin cerebral. Pentru acestea au fost incriminaţi atât constituenţii peretelui bacterian (lipopolizaharide, peptidoglicani) cât şi mediatorii proinflamatori ai organismului gazdă (IL_1–interleukina 1, TNF–factor de necroză tumorală, PAF–factor activator plachetar). Interacţiunea critică între leucocite şi endoteliul microvascular cerebral, efectul antiinflamator al IL_{10}, activitatea proinflamatorie remarcabilă a IL_8 în LCR şi rolul NO au fost recent reevaluate în înţelegerea fiziopatologiei meningitei bacteriene.

Referitor la obligativitatea efectuării PL la orice nou născut suspectat de sepsis neonatal, atitudinea modernă este mai nuanţată. Este general acceptat că un nou născut asimptomatic, cu hemoculturi negative este puţin probabil să prezinte diseminare hematogenă şi culturi pozitive ale LCR. Cazurile sporadice ar putea fi explicate doar prin bacteriemii tranzitorii. În situaţia inversă, un nou născut

Tabel 8.6. Nivelul citokinelor în perioada neonatală şi valoarea lor în diagnosticul de sepsis

Citokine	Valori normale	Sensibilitate	Specificitate
TNF	13 pg/ml	75	88
IL1β	10 pg/ml	83	86
IL 6	100 pg/ml	87	93
IL 8	300 pg/ml	91	93
sICAM	400 pg/ml	64	68
Proteina C reactivă	0,6 mg/dl	25	100
Proteina C activată (APC)	0,23 μ/ml-0,40 μ /ml	?	?

Se mai pot determina receptorii solubili pentru IL 6, receptorii solubili pentru CD 14, procalcitonina, TNF_α, $ICAM_1$.
Unităţile de măsură: 1 mg = 10^{-3}; 1 μg = 10^{-6}, 1 ng = 10^{-9} 1 pg = 10^{-12}.

aparent asimptomatic dar cu hemoculturi pozitive (la care s-a exclus posibilitatea contaminării în cursul recoltării) necesită cercetarea LCR. Uneori, rezultatul analizei LCR la nou născut este dificil de interpretat. Un număr de 25-100 elemente/mm^3 poate fi întâlnit şi în absenţa meningitei.

În etapa disfuncţiei organice multiple există acidoză (pH sub 7,3), tulburări hidroelectrolitice, retenţie azotată, hipoxie (pO_2 sub 50 mmHg), hipercapnie (pCO_2 peste 50 mmHg), creşterea valorilor bilirubinei (ambele fracţiuni) şi ale transaminazelor serice, scăderea valorilor protrombinei, tulburări ale hemostazei care demonstrează instalarea CID, trombocitopenie.

Forme clinice localizate de infecţie bacteriană neonatală

În afara infecţiei bacteriene sistemice, descrisă până acum, infecţia neonatală se poate prezenta sub formă localizată, situaţie în care examenul clinic poate decela o simptomatologie sugestivă.

Meningita bacteriană la nou născut este asociată în majoritatea cazurilor sepsisului neonatal; 30-35% dintre nou născuţii cu sepsis au localizare meningeală a infecţiei (meningită purulentă). Incidenţa meningitei bacteriene izolate este de circa 1/1000 de născuţi vii. Bacteriile care determină meningita neonatală sunt aceleaşi cu cele regăsite în sepsis-ul neonatal; streptococul β-hemolitic grup B, serotipul 3 şi *E. coli* sunt prezente în 75% dintre cazuri. Următorul agent etiologic, ca frecvenţă, este *Listeria monocytogenes* (fig. 8.6). Majoritatea cazurilor de meningită neonatală iau naştere prin bacteriemie; răspândirea prin contiguitate de la un focar de infecţie este rară. Deşi există peste 100 de K tipuri de *E. coli*, tipul K_1 este responsabil de peste 70% dintre cazurile de meningită cu *E. coli*. Majoritatea tulpinilor de *E. coli* patogene conţin atât antigen capsular K_1 cât şi adezine S, acestea din urmă favorizând aderenţa germenilor de celulele epiteliale din plexurile coroide şi ventriculii cerebrali, ca şi de endoteliul vascular. Polizaharidele capsulare permit germenelui să evite mecanismele de *clearance* bacterian ale gazdei. Lipopolizaharidele aflate pe suprafaţa externă a membranei *E. coli* (endotoxine) iniţiază o intensă reacţie inflamatorie (eliberare de mediatori chimici – TNFα, interleukine, factori de activare plachetară, leucotriene ş.a.). Acestea alterează permeabilitatea vasculară şi rezultă edem cerebral vasogenic. Se adaugă edemul cerebral citotoxic favorizat de activarea leucocitelor polimorfonucleare. Hipoperfuzia cerebrală (ischemia) determinată de edemul cerebral şi de hipotensiunea sistemică duce la leziuni neuronale focale ce pot fi ireversibile. Modificările anatomo-patologice cerebrale sunt similare, indiferent de agentul bacterian, şi constau în exudat purulent pe meninge şi suprafeţele ependimare ale ventriculilor. Răspunsul inflamator al meningelui la nou născut este similar celui de la adult, dar hidrocefalia în evoluţie este mult mai frecventă (aproximativ 50% dintre cazurile necropsiate). Ventriculita este prezentă în 75% dintre cazuri. Se adaugă grade variate de leziuni ale vaselor intracraniene, constând în flebită, tromboflebită, arterită. *Semnele şi simptomele* infecţiei SNC nu pot fi distinse de cele din septicemia neonatală. Letargia, problemele de alimentaţie şi tulburările de reglare a temperaturii sunt cele mai frecvente. Detresa respiratorie, vărsăturile, diareea, distensia abdominală sunt frecvente. Adesea se asociază cu semne de şoc toxico-septic (cianoză, colaps, hipotensiune sistemică, oligoanurie). Convulsiile şi bombarea fontanelei sunt comune. Puncţia lombară este indispensabilă pentru diagnostic. Interpretarea valorilor parametrilor LCR la nou născut poate fi dificilă (vezi tabelul 8.7.). Valorile „normale" ale constituenţilor LCR al nou născuţilor cu greutate sub 1500 g sunt chiar mai mari decât cele ale nou născutului la termen, trecute în tabel. Pleiocitoza cu număr crescut de polimorfonucleare, hiperproteinorahia şi hipoglicorahia sunt caracteristice în meningita bacteriană neonatală. Frotiul din LCR trebuie examinat cu atenţie; sunt obligatorii culturile din LCR, hemoculturile, uroculturile.

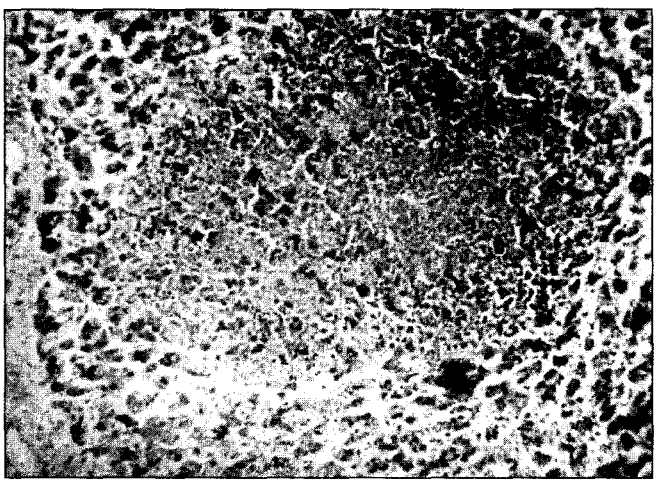


Fig. 8.6. Granulom listerian la un nou născut cu septicemie cu *Listeria monocytogenes*. Aspect histologic.

Tratamentul antibiotic de primă intenţie, administrat înaintea rezultatelor bacteriologice, constă în asocierea cefotaximului, în doză de 100 mg/kg/zi, cu gentamicina 3-5 mg/kg/zi, doze divizate în două administrări pe zi, pe cale intravenoasă. După prima săptămână de tratament, doza de cefotaxim se dublează (200 mg/kg/zi, divizate în 3-4 administrări/zi). Administrarea gentamicinei intratecal sau intraventricular nu prezintă nici un beneficiu comparativ cu administrarea pe cale sistemică. Durata tratamentului continuu este de 2 săptămâni după sterilizarea LCR, în total 21 zile pentru germenii gram negativi şi circa 14 zile în meningitele cu germeni gram pozitivi. Examinarea LCR se repetă după 48 de ore de la iniţierea tratamentului. Dacă metodele imagistice arată prezenţa de empiem subdural, abces cerebral sau ventriculită,

Tabelul 8.7. Parametrii normali ai LCR la nou născut

Parametri	Vârsta	Valoare medie	Domeniu
Leucocite /mm^3	0-7	15,5	1-30
	8-14	6	0-18
	15-21	7	0-62
	22-30	5	0-18
Proteine (mg/dl)	0-7	80,8	-
	8-14	69	-
	15-21	60	-
	22-30	54	-
Glucoza (mg/dl)	0-7	46	-
	8-14	54	-
	15-21	47	-
	22-30	54	-

poate fi necesară intervenţia neurochirurgicală. Este indicată administrarea de imunoglobuline intravenos (vezi tratamentul sepsis-ului). Precocitatea instituirii tratamentului este esenţială. *Mortalitatea* în meningita neonatală este considerabilă; mortalitatea globală este de 10-30%, dar variază în funcţie de agentul etiologic şi de locul unde se face raportarea. *Sechelele* imediate şi la distanţă sunt frecvente. *Complicaţiile* acute includ hidrocefalia comunicantă şi necomunicantă, colecţia subdurală, ventriculita. Abcesul cerebral este prezent în 70% dintre meningitele cu *Citrobacter*. Complicaţiile la distanţă includ dificultăţi perceptuale şi de învăţare. Circa 30-50% din supravieţuitori au probleme neurologice diverse. Recurenţa meningitei bacteriene neonatale se înregistrează la aproape 10% dintre cazuri.

Otita medie supurată la nou născut constituie o localizare a diseminării septicemice şi este produsă, cel mai frecvent, de streptococ β-hemolitic grup A, stafilococ şi germeni coliformi. Orice otită supurată la nou născut va fi evaluată ca o infecţie severă şi va fi tratată în spital cu antibiotice administrate i.v., altfel există un risc crescut de transformare în otomastoidită.

Enteritele grave neonatale pot fi datorate rotavirusurilor, dar frecvent sunt infecţii cu *Escherichia coli* enteropatogen sau enterotoxigen. În acest caz, copiii prezintă diaree apoasă şi sindrom grav de deshidratare. *Shigella* este un alt agent etiologic „clasic" al diareilor neonatale, ca şi *Salmonella, Campylobacter* şi *Yersinia*. În orice secţie de nou născuţi în care au apărut cazuri de enterită se va urmări probabilitatea transmiterii orizontale a infecţiei, prin mâinile personalului. Diferenţierea rapidă între germenii enterotoxigeni şi enteroinvazivi se va face prin coprocitogramă. Izolarea copiilor bolnavi este obligatorie şi se impun măsuri epidemiologice drastice, sepsisul cu punct de plecare infecţia enterală constituind o eventualitate severă şi frecventă în condiţiile maternităţilor din ţara noastră.

Infecţia urinară neonatală (< 3%) este mai frecventă la băieţii născuţi din mame cu bacteriurie. 90% dintre cazuri se datoresc infecţiei cu *Escherichia coli* cu antigen K1. Varietăţile fimbriate se ataşează specific de celulele uroepiteliale. Clinica se confundă cu infecţia sistemică, semnele „de organ" fiind neobişnuite. Asocierea cu icterul este semnalată relativ frecvent. Urocultura pozitivă este examenul cheie pentru diagnostic. Se întâlneşte în sepsis cu debut tardiv.

Artrita supurată şi ***osteomielita*** sunt relativ greu de diagnosticat la nou născut. Agentul etiologic „clasic" este *Stafilococcus aureus*, dar mai sunt posibile infecţii cu streptococ β-hemolitic grup B, *Neisseria gonorrheae, Klebsiella, Proteus* şi *Escherichia coli*. De obicei, infectarea are loc hematogen, la copiii cu bacteriemie. Osteomielita are localizare metafizară, dar osteomielita proximală femurală şi humerală (unde cartilajul de creştere este intraarticular) se complică cu artrita septică. Artrita septică humerală este greu de diagnosticat şi este sugerată de poziţia braţului, care imită paralizia de plex brahial. În orice infecţie septică osteoarticulară, primul semn este imobilitatea segmentului respectiv, cu aspect pseudoparalitic. Sunt posibile afectări articulare multiple concomitente. Primul examen radiologic nu sugerează diagnosticul, eventual obiectivează o depărtare a periostului de os şi tumefacţia părţilor moi. Puncţia articulară pentru izolarea germenului devine obligatorie. Examenul ecografic sau CT al articulaţiei identifică însă mai bine leziunile osoase precoce. Oricare segment osos poate fi afectat, dar cele mai întâlnite sedii de osteomielită sunt la femur, humerus, tibie, radius şi maxilar. Atrag atenţia imobilitatea segmentului, eventual roşeaţa şi tumefacţia. Artrita septică apare prin contaminare de la osteomielita de vecinătate, pe cale hematogenă sau secundar unor factori traumatici locali. Germenii sunt identici cu cei din osteomielită.

Infecţiile cutanate ale nou născutului se produc prin localizarea germenilor la acest nivel, unde realizează pustule (fig. 8.7.), vezicule, celulită sau abcese. Germenii cei mai comuni sunt stafilococul auriu, streptococul coagulazo-negativ dar şi cei enterici gram negativi. Pustulele (care apar uneori după un interval liber, după externarea din maternitate) se datorează infecţiei stafilo-

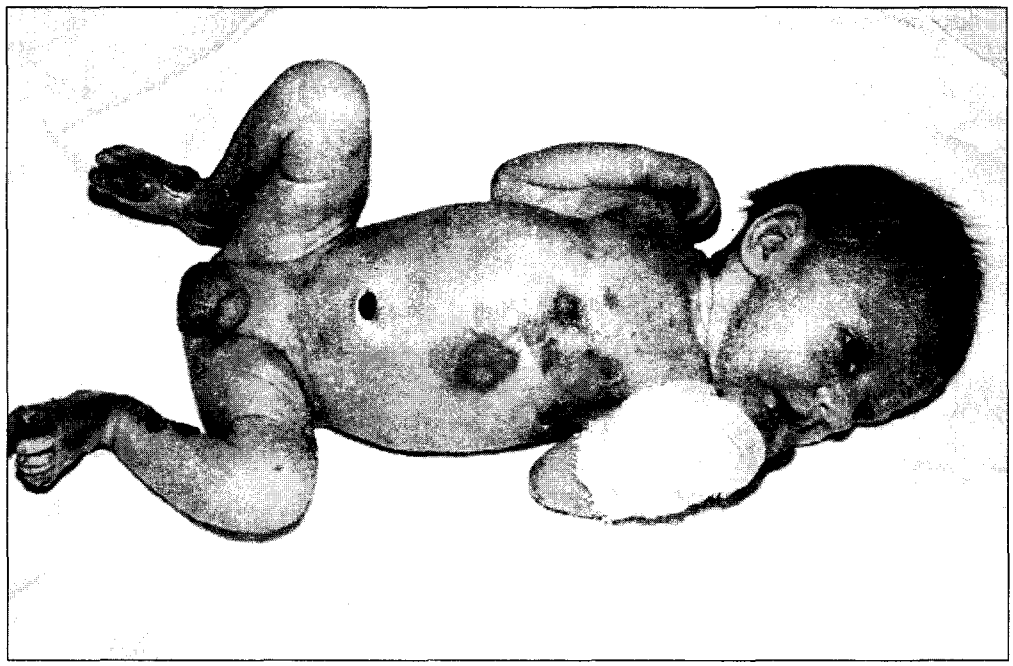


Fig. 8.7. Pemfigus neonatal. Stafilococul auriu, secretor de toxine realizează leziuni buloase şi suprafaţe întinse dezepitelizate.

cocice. Stafilococul auriu secretor de toxine realizează leziuni buloase şi suprafeţe întinse dezepitelizate, sugerând arsurile de gradul II. Leziunile cutanate se datoresc toxinei şi nu este surprinzător ca hemoculturile să rămână negative. Celulita este în mod notoriu de etiologie stafilococică şi evoluţia ei, prin progresie „în pată de ulei", este patognomonică. Omfalita denumeşte suprainfecţia bontului şi a cicatricii ombilicale, din care se elimină o secreţie purulentă. Tegumentele din jur pot fi edematiate şi eritematoase. Culturile sunt pozitive de obicei pentru germeni gram pozitivi sau gram negativi, inclusiv germeni din grupul *Clostridium*. Dacă evoluţia infecţiei nu a fost stopată, ne putem aştepta la complicaţii severe, cum ar fi celulita peretelui abdominal, peritonita, flebita venei ombilicale, tromboza venelor hepatice, abces hepatic (care survine mai ales după cateterizarea septică a venei ombilicale pentru exsanguinotransfuzie sau tratament intrafunicular).

Conjunctivita (oftalmia neonatală) şi ***celulita orbitală*** sunt relativ rar întâlnite datorită profilaxiei practicate curent. Oftalmia gonococică devine aparentă în primele 5 zile de viaţă, este bilaterală şi poate conduce la cheratită şi orbire. Germenele cel mai întâlnit acum în conjunctivita neonatală este *Chlamydia* şi cel mai de temut este *Pseudomonas aeruginosa,* din cauza endoftalmiei necrozante pe care o condiţionează. Conjunctivita cu *Chlamydia* atrage atenţia în a 2-a, a 3-a săptămână de viaţă, prin edemul important al pleoapelor şi secreţia purulentă copioasă. Culturile şi examenul frotiului din secreţia conjunctivală, colorat cu Giemsa şi albastru de metilen, sunt obligatorii. În mod ideal, orice gravidă ar trebui cercetată prin culturi endocervicale înainte de naştere, tratamentul parturientelor infectate fiind cea mai bună metodă profilactică pentru infecţia nou născutului.

Tratament

Tratamentul sepsis-ului neonatal presupune mai multe obiective, conforme cu complexitatea afectării organice şi funcţionale care survine în infecţia sistemică.

1. Tratamentul antenatal (in utero) vizează copiii cu risc de infecţie materno-fetală cu GBS (sarcină < 37 săptămâni, RPM > 18-24 ore, mamă febrilă > 38°C în cursul travaliului). Există consens în a se administra mamei terapie antibiotică i.v. în doza de încărcare, fie ampicilină 2 g, fie penicilină G 5 milioane U.I., urmată de tratament de întreţinere administrat i.v. cu ampicilină 1g la fiecare 4 ore, respectiv penicilină G 2,5 milioane U.I. i.v. la fiecare 4 ore, până în momentul delivrenţei. Această metodă a scăzut remarcabil incidenţa sepsis-ului neonatal precoce cu GBS.

Imediat după naştere se vor recolta hemogramă şi hemocultură tuturor nou născuţilor din sarcini cu risc de sepsis precoce. Există două posibilităţi:

- nou născutul este asimptomatic. În acest caz este prudent să primească totuşi timp de 48-72 ore tratament antibiotic i.v. cu ampicilină + gentamicină administrate la 12 ore, până la sosirea rezultatelor de laborator. În acest timp, supravegheat clinic, copilul poate rămâne asimptomatic. În cazul în care culturile sunt negative, se sistează antibioterapia.
- dacă nou născutul are semne clinice (scor Apgar < 5, detresă respiratorie precoce), va primi antibio-

terapie ca în sepsis, deoarece orice nou născut dintr-o sarcină cu risc este potenţial infectat.

Examinarea LCR se face conform principiilor enunţate. Dacă LCR nu este franc pozitiv pentru diagnosticul de meningită, dar este interpretabil, este prudent ca nou născutul să fie tratat cu antibiotice timp de 10-14 zile, ca într-o meningită.

Atitudinea terapeutică ulterioară depinde de rezultatul examenelor de laborator.

2. Tratamentul antibacterian vizează sterilizarea infecţiei şi constă din tratamentul antibiotic şi administrarea de imunoglobuline ca suport pentru anticorpi specifici, cu rol de potenţare a posibilităţilor precare de apărare imunologică de care dispune nou născutul.

Tratamentul antibiotic va fi început imediat după recoltarea culturilor, în prezenţa unei suspiciuni clinice la care se adaugă prezenţa reactanţilor de fază acută, a leucocitozei cu predominenţa PMN. În etapa iniţială, el este empiric şi „acoperă" un spectru antibacterian corespunzător celor mai frecvenţi germeni. Se optează încă pentru asocierea de ampicilină (penicilină) plus aminoglicozide, administrate în PEV la 8-12 ore.

Această etapă este acceptată doar până la obţinerea antibiogramei. Alţi autori preferă „startul" cu cefalosporine de generaţia a III-a (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon) care acoperă spectrul antibacterian corespunzător germenilor gram pozitivi (inclusiv stafilococul auriu, stafilococul coagulazo-negativ) şi germenilor gram negativi comuni. Cel mai utilizat antibiotic la nou născut este cefotaximul. Acest medicament se distinge prin eficacitate remarcabilă, toleranţă bună chiar la nou născut şi o bună difuziune în LCR. Se semnalează însă rapiditate în instalarea rezistenţei germenilor gram negativi la cefalosporine, de aceea se preferă ca aceste antibiotice să nu facă parte din medicamentele de „start" ale tratamentului „empiric". Condiţii epidemiologice particulare, cazuri clinic asemănătoare cu germeni deja identificaţi şi cu sensibilitate determinată impun uneori această terapie iniţială. Antibioterapia de şoc împotriva stafilococului auriu rămâne oxacilina, nafcilina şi meticilina. Stafilococul rezistent la toate antibioticele betalactamice este cunoscut în literatura mondială ca MRSA (*methiciline-resistant Stafiloccocus aureus*). Pentru acest grup de germeni, antibioticul de şoc este vancomicina în administrare i.v. 15 mg/kg la 12 ore pentru prematuri şi la 8 ore pentru nou născuţii la termen. Stafilococul coagulazo-pozitiv poate fi încă foarte sensibil la penicilină. Pentru speciile rezistente la penicilină se recomandă meticilină, oxacilină şi nafcilină, iar pentru germenii rezistenţi şi la acestea rămâne vancomicina, ca şi în cazul stafilococului auriu. Experienţa referitoare la tratamentul sepsis-ului neonatal cu meropenem (Mevonem), nu este vastă dar în cazuri grave cu germeni gram negativi multirezistenţi rezultatele au fost remarcabile.

3. Imunoterapia sepsis-ului neonatal.

Terapia cu imunoglobuline pentu administrare i.v. (IGIV) imită transportul transplacentar de imunoglobuline, deoarece nou născutul este considerat o gazdă cu imunitatea compromisă prin lipsa de dezvoltare a multiplelor componente ale sistemului imun. Dacă este vorba de un prematur, durata scurtă a gestaţiei se corelează cu un transfer insuficient de IgG de la mamă la făt şi magnitudinea acestei deficienţe este direct proporţională cu scurtarea gestaţiei. Există imunoglobuline specifice anti GBS, dar curent se utilizează în ţara noastră IGIV nespecifice (preparatul Octagam sau Humaglobim sau produsul autohton al Institutului Dr. I. Cantacuzino). Orice IGIV are în compoziţie anticorpi opsonizanţi împotriva majorităţii germenilor patogeni. Se administrează profilactic la prematuri sau curativ în sepsis, în doză de 500-750 mg/kg/doză, perfuzată timp de 2-6 ore. Pentru prevenirea septicemiei cu debut tardiv la prematuri se recomandă în doză de 500-750 mg/kg/doză, administrată în ziua a 3-a – a 7-a şi se repetă, în funcţie de condiţiile epidemiologice, la fiecare 7-14 zile. Administrarea orală de IgA şi IgG exogen pentru prevenirea EUN este eficientă, dacă produsul este accesibil.

Transfuzia de neutrofile în cazurile de sepsis neonatal cu granulocitopenie semnificativă a demonstrat creşterea supravieţuirii, dacă aceasta se datoreşte depleţiei medulare. Acest produs biologic poate avea importante efecte adverse la nou născut.

4. Tratamentul şocului septic.

Proteina C activată obţinută prin inginerie genetică (Drotrecogin alfa) are proprietăţi antitrombotice, antiinflamatorii şi profibrinolitice. Administrarea ei produce o scădere paralelă cu doza a nivelului markerilor procoagulanţi şi proinflamatori la pacienţii cu sepsis sever. Studiile au demonstrat o importantă scădere a ratei mortalităţii prin sepsis, deşi s-a înregistrat o creştere a procentului de sângerări cu 3,5% în comparaţie cu un lot martor. Acţiunea favorabilă se explică prin acţiunile biologice ale produsului (inhibă generarea trombinei prin inactivarea factorilor Va şi VIIIa), scade inflamaţia (scade nivelul seric de IL_6). Efectul antiinflamator se exercită indirect, prin inhibiţia generării trombinei; scade activitatea plachetară, degranularea mastocitelor şi eliberarea citokinelor proinflamatorii. Iniţierea precoce a acestui tratament este esenţială. O unitate de proteina C activată este egală cu cantitatea de proteină C activată dintr-un ml de plasmă normală. Doza utilizată este de 100 UI/kg/i.v., în primele 15-20 de minute. După această primă doză, nivelele proteinei C activitate, ale fibrinogenului şi ale produşilor de degradare a fibrinogenului se normalizează, astfel că următoarele doze, care se administrează i.v. la interval de 8-12 ore, au rolul de a menţine rezultatele obţinute. Durata medie a tratamentului a fost de circa 9 zile şi nu s-au înregistrat efecte adverse importante. Cea mai mare experienţă în pediatrie cu acest

preparat este comunicată în tratamentul purpurelor fulminans, infecţioase sau neinfecţioase.

5. ***Tratamentul specific al infecţiilor neonatale localizate.***

Infecţiile cutanate beneficiază de toaletă locală, tratament local cu pulbere de bacitracină şi neomicină, (preparatul Neobasept, Baneocin), dar de obicei este necesar tratament parenteral antistafilococic cu oxacilină 50 mg/kg la fiecare 12 ore în prima săptămână, crescînd doza la 150-200 mg/kg/zi în 3-4 prize pentru nou născutul la termen, după prima săptămână de viaţă.

Oftalmia gonococică neonatală confirmată bacteriologic impune tratament cu cefotaxim 100 mg/kg/zi i.v. (i.m.) sau ceftriaxon 125 mg/zi i.m. (i.v.). Dacă suşa este sensibilă la penicilină, doza de 100.000 u.i./kg/zi administrată în două prize zilnice va fi iniţiată imediat după diagnostic. Durata tratamentului este de 7-10 zile.

Osteomielita se tratează iniţial cu oxacilină + gentamicină, până se identifică agentul etiologic şi sensibilitatea acestuia la antibiotice. Durata tratamentului va fi prelungită încă 3-4 săptămâni după dispariţia semnelor clinice locale sau generale. Orice colecţie purulentă (inclusiv intraarticulară) va fi drenată, la nevoie chirurgical. Artrita septică impune imobilizarea articulaţiei.

INFECŢIA VIRALĂ PERINATALĂ

Nou născutul dobândeşte infecţia virală de la mamă în două situaţii: fie intrauterin, prin transmitere verticală, fie perinatal (intrapartum sau imediat postnatal). Infecţia virală congenitală a fost denumită clasic cu acronimul TORCH, care denumeşte un grup de virusuri: T = toxoplasmoza (care de fapt nu este virus), O = other = altele, R = rubeola, C = virus citomegalic, H = virus herpetic. Cunoştinţele şi situaţia epidemiologică actuală au lărgit gama agenţilor virali pe care nou născutul îi poate dobândi perinatal, asfel că TORCH a devenit un concept desuet, mai mult de interes istoric.

Boala incluziilor citomegalice (CMV). Virusul citomegalic face parte din grupa virusurilor herpetice, care are ca efect citopatologic incluzia intranucleară şi intracitoplasmatică într-o celulă de mari dimensiuni. CMV (*cytomegalos virus*) este specific speciei şi *nu se transmite prin vectori,* ci doar prin contact interpersonal, sânge sau produse de sânge (transfuzii). Majoritatea formelor clinice sunt asimptomatice iar formele grave se întâlnesc la gazdele cu imunitatea compromisă, nou născutul şi fătul fiind incluşi în acest grup. Incidenţa bolii la nou născut este variabil raportată (1% în SUA). O proporţie de 93% dintre aceştia este asimptomatică, 12% dintre cei simptomatici mor şi cei care supravieţuiesc au sechele. Dacă gravida se îmbolnăveşte, în oricare moment al sarcinii, ea poate transmite virusul fătului, într-un procent de 30-40%. Forma simptomatică se manifestă la vârsta de 2 săptămâni prin greutate mică la naştere, icter, hepatosplenomegalie, peteşii, anemie, trombocitopenie persistentă şi hiperbilirubinemie mixtă, valori ridicate ale transaminazelor. Forma mai puţin severă evoluează cu microcefalie, corioretinită, calcificări periventriculare, retard mental, surditate.

Nou născutul se poate infecta *intrapartum* cu secreţiile genitale infectate ale mamei sau *postpartum* prin sânge transfuzional. Infecţia intrapartum poate rămâne asimptomatică, dar cea dobândită prin sânge este gravă mai ales la marii prematuri, care dezvoltă anemie hemolitică, trombocitopenie, hepatosplenomegalie.

Examenul serologic negativ pentru CMV la copil şi mamă exclude acest diagnostic. Interpretarea unei serologii pozitive la nou născut este dificilă, fiind cunoscut transferul transplacentar de anticorpi IgG. IgM specifici pentru CMV sunt dovezi mai sigure de infecţie, cel mai sigur examen fiind CMV-ADN. Tratamentul specific antiviral cu ganciclovir în cazurile sigur diagnosticate are indicaţii limitate, din cauza efectelor toxice. Ca alternative au fost propuşi anticorpi monoclonali sau gamaglobulină hiperimună anti CMV.

Rubeola congenitală a fost descrisă ca prototip al infecţiilor virale cu transmitere verticală, dacă mamele nu au fost imunizate înainte de sarcină şi se îmbolnăvesc în timp ce sunt gravide. Nou născutul este excretor de virus rubeolic şi poate fi o sursă de infecţie. Îmbolnăvirea mamei înainte de 3 luni de sarcină creşte riscul infecţiei congenitale la 80%, iar fătul suferă malformaţii congenitale de cord şi surditate în 100% dintre cazuri.

Afectarea multiorganică manifestată ca sindrom plurimalformativ se datoreşte obstrucţiei vasculare prin necroze ale endoteliului. Trombocitopenia tranzitorie neonatală poate fi una din manifestările clinice. Alte localizări sunt pneumonia interstiţială, boala congenitală de cord (persistenţa canalului arterial, stenoza arterei pulmonare, anomalii ale arcului aortic, defect septal ventricular), hepatita neonatală cu hepatomegalie şi hiperbilirubinemie. Afectarea oculară este reprezentată de retinita cu imagine de „sare şi piper", în timp ce cataracta congenitală va fi diagnosticată după perioada neonatală. Cunoscutul sindrom Gregg al rubeolei congenitale este evident după perioada neonatală şi constă din surditate (87%), boală congenitală de cord (46%), retard mental sever (38%) şi cataractă sau glaucom (34%). Afectarea oculară este cea mai comună sechelă de care suferă cei care au fost infectaţi transplacentar cu virus rubeolic.

Diagnosticul postnatal de rubeolă congenitală se poate susţine prin izolarea virusului rubeolic din secreţiile orofaringiene şi urină, detecţia anticorpilor specifici IgM antirubeolici din sângele cordonului ombilical şi persistenţa postnatală a titrurilor ridicate de anticorpi antirubeolici, dincolo de perioada în care se poate suspecta transferul transplacentar de IgG de origine maternă. Nu există nici un tratament specific al rubeolei congenitale. Prevenţia prin imunizarea activă a populaţiei

feminine susceptibile pare metoda cea mai eficientă de profilaxie. Imunizarea vaccinală în timpul sarcinii (fiind disponibile vaccinuri antirubeolice cu virus viu) este contraindicată, din cauza riscului fetal.

Infecţia HIV. Rata transmiterii infecţiei HIV de la mamă la făt este de 15-25%, procent variabil în diferite zone ale lumii şi care depinde în mare măsură de încărcătura virală a mamei. Dacă pentru diagnosticul pozitiv se foloseşte numai testarea anticorpilor (ELISA, Westernblott), diagnosticul de infecţie HIV la copil nu se poate stabili decât după vârsta de 15-18 luni, deoarece copilul a primit pasiv anticorpi de origine maternă, care pozitivează reacţiile serologice. Aceştia încep să se epuizeze abia după vârsta de 9-10 luni şi, abia după aceea, existenţa unui titru de anticorpi ar putea să semnifice o infecţie proprie, dobândită perinatal. De aceea, standardul de aur pentru diagnosticul pozitiv al infecţiei HIV la nou născut este determinarea antigenului viral (ARN-HIV prin PCR). Acest test pozitiv permite un diagnostic sigur la nou născut, încă din primele săptămâni de viaţă, fiind un test specific şi sensibil. Transmiterea perinatală a infecţiei HIV de la o mamă infectată la nou născut are loc în trei momente, şi anume în uter (transmitere verticală), în timpul naşterii şi postnatal, pentru copiii alimentaţi natural şi care nu au fost infectaţi anterior. Riscul global de transmitere perinatală este în medie de 25%. *Transmiterea intrauterină* a infecţiei HIV este favorizată de inflamaţii ale placentei, care conduc la infecţia HIV a lichidului amniotic. Această eventualitate este mai probabilă dacă infectarea mamei a survenit tardiv în timpul sarcinii, pentru că, altfel, infecţia HIV este cauză de avort precoce şi infertilitate la femeia bolnavă. *Transmiterea intrapartum* a infecţiei are loc în timpul travaliului fie prin transfuzie materno-fetală, fie prin înghiţirea de către nou născut a secreţiilor sanguinolente vulvo-vaginale. Este cel mai frecvent mod de infectare a nou născutului, moment care poate fi eficient interceptat prin efectuarea unei operaţii cezariene, care scade remarcabil riscul de infecţie a nou născutului. Factorii de risc pentru transmiterea materno-fetală a infecţiei HIV sunt următorii: corioamniotita (favorizează contactul fătului cu limfocitele infectate), boala HIV avansată la mamă, încărcătura virală mare (boala nu se transmite dacă mama are sub 1000 de cópii ARN/mm^3), număr mic de CD_4, infecţie cervico-vaginală, cu prezenţa virusului HIV în aceste secreţii, prematuritate, membrane rupte de mai mult de 4 ore etc. Se utilizează diferite tactici menite să scadă riscul transmiterii maternofetale a infecţiei HIV, dintre care citãm: reducerea încărcăturii virale la mamă (care scade riscul transmiterii infecţiei la copil), reducerea expunerii la HIV în momentul naşterii (secţiune cezariană), prevenirea infectării după naştere (interzicerea alimentaţiei naturale!). Reducerea încărcăturii virale s-a realizat, cu rezultate remarcabile în SUA încă din 1994, utilizându-se o schemă de tratament profilactic cu zidovudină (ZDV): oral, gravidelor seropozitive începând din săptămânile 14-36 de gestaţie, urmată de o perfuzie cu ZDV în timpul travaliului şi delivrenţei, precum şi administrarea cât mai precoce de ZDV nou născutului până la vârsta de 6 săptămâni. Se realizează prin această măsură o scădere a riscului de transmitere materno-fetală a infecţiei HIV la aproximativ 5% (faţă de 25% cât este rata obişnuită). Schema este redusă ca eficacitate dacă seropozitivitatea mamei este aflată abia în sala de naştere. *Reducerea expunerii postpartum* interzice formal alimentaţia naturală a acestor copii, deşi infecţiozitatea laptelui matern depinde de numărul de cópii virale ARN/mm^3, de cel puţin 700 (un număr mai mic de cópii virale face transmiterea improbabilă!).

Diagnosticul infecţiei HIV la nou născut este, din păcate, extrem de greu de susţinut, ceea ce îngreunează mult aplicarea măsurilor profilactice sau curative. Unul dintre impedimente este acela că nu se cunoaşte numărul gravidelor seropozitive, deoarece testarea HIV este lăsată la acceptul familiei şi ea nu se poate face, conform legislaţiei în vigoare, decât la cererea şi cu acceptul femeii gravide. Dacă nu există posibilitatea utilizării unor metode moderne, sigure dar foarte scumpe, diagnosticul de infecţie HIV la nou născut nu poate fi decât nesigur. Serologia pozitivă pentru anticorpii anti HIV (ELISA, Westernblott), metoda comună de diagnostic în ţara noastră în momentul actual, nu permite diagnosticul decât după vârsta de 1 an, după unii autori abia după vârsta de 15-18 luni, deoarece trecerea pasivă de anticorpi materni la făt nu poate fi echivalată cu infecţia nou născutului. Abia epuizarea acestei zestre anticorpice este sugestivă pentru diagnostic, căci persistenţa seropozitivităţii după vârsta amintită ar putea fi sinonimă cu infecţia HIV. Avem dreptul să tratăm cu ZDV (medicament care nu este lipsit de toxicitate) un nou născut seropozitiv, născut dintr-o mamă seropozitivă, ştiind că rata transmiterii infecţiei este totuşi de numai 25%?

Cea mai sigură metodă de diagnostic la nou născut şi sugar nu este metoda serologică, ci determinarea ARN-HIV prin metoda PCR sau culturile virale pozitive din limfocitele periferice, singurele metode corecte, standardul de aur pentru diagnosticul HIV. Dacă în primele 48 de ore de viaţă nou născutul are HIV-ARN PCR pozitiv, şi culturi virale pozitive din limfocitele periferice sau prezenţa antigenului p24 pozitivă, diagnosticul de infecţie HIV în acest caz nu pune probleme şi este sigur 100%. Dintre aceste metode, toate scumpe şi extrem de greu accesibile în ţara noastră în anul 2002, cultura virală este cea mai scumpă şi mai greu de executat, oferind un rezultat după 2-4 săptămâni. Diagnosticul pozitiv precoce presupune câte două determinări succesive pozitive la toate cele 3 testări amintite, pentru ca diagnosticul de infecţie HIV la nou născut să poată fi susţinut cu acurateţe. Din contră, repetarea la un interval de 3-6 luni şi negativitatea lor constantă exclud diagnosticul de

infecţie HIV la nou născut, chiar dacă copilul a fost născut de o mamă seropozitivă. HIV-ARN PCR este mai ieftină şi permite un rezultat mai rapid, având o bună sensibilitate şi specificitate. HIV-ARN PCR exprimă încărcătura virală extracelulară şi are valoare predictivă pentru progresia bolii, scăderea numărului absolut de CD4 şi monitorizarea răspunsului la tratamentul antiretroviral. Testul detectează peste 400 cópii HIV-ARN/ml plasmă. Determinarea antigenului viral p 24 (marker de replicare virală) se face cu anticorpi monoclonali. IgA şi IgM specifice antivirale nu traversează placenta din cauza dimensiunii mari a moleculelor şi depistarea lor la nou născut şi sugar ar putea indica precoce infectarea HIV a copilului. Factorul limitativ al metodei este reprezentat de faptul că sinteza de IgA este foarte redusă până la 3-6 luni şi ar putea rămâne aşa până la vârsta de 1,5-2 ani (hipoIgA tranzitorie). Spre vârsta de 1 an, prezenţa IgA specifice anti HIV reprezintă un test pozitiv pentru susţinerea diagnosticului. Din păcate, IgM specifice anti HIV nu sunt specifice pentru diagnosticul bolii şi nu sunt creditate pentru diagnosticul infecţiei HIV la copil.

Pentru copiii siguri infectaţi cu HIV la naştere, este prudent să se aplice profilaxia infecţiei cu *Pneumocystis carinii*, începând cu vârsta de 4-6 săptămâni.

Infecţia cu virus herpetic (HSV-herpes simplex virus). Dintre cele două tipuri de virus herpetic (HSV tip1 şi HSV tip2), nou născutul este susceptibil să se infecteze cu virusul herpetic tip 2 la trecerea prin filiera pelvigenitală a unei mame infectate (calea de transmitere a acestui tip de virus este cea sexuală). Nu toate femeile serologic pozitive pentru HSV tip 2 au manifestări clinice sau acestea au aspect de leziuni atipice. Mamele infectate în timpul sarcinii (infecţie maternă primară) au cel mai mare risc de a transmite copilului infecţia intrapartum. Transmiterea transplacentară a HSV este foarte rară. Manifestarea clinică la nou născut constă din leziuni cutanate, mucocutanate (vezicule recurente în 90% dintre cazuri), cheratoconjunctivite. Afectarea nervoasă cu tablou de encefalită este posibilă şi în afara asocierii cu manifestări cutanate (1/3 dintre nou născuţii infectaţi). Sechelele neurologice sunt grave. Forma clinică cea mai gravă este cea de infecţie diseminată (mortalitate > 50%), care debutează din prima săptămână de viaţă, cu pneumonie, encefalită, disfuncţie organică multiplă, CID, şoc, hepatită. Examinarea LCR evidenţiază creşterea proteinorahiei şi pleiocitoză. IgM specifice antiherpetice nu pot fi detectate înainte de 3 săptămâni, iar izolarea virusului herpetic este dificilă. Mortalitatea este foarte ridicată în formele diseminate şi terapia cu aciclovir, 45-60 mg/kg/zi, pare a fi eficace şi relativ bine tolerată. Pentru formele clinice cu manifestări cutanate exclusive se pot utiliza doze mai mici (10-15 mg/kg la 8 ore, timp de 10-14 zile).

Orice parturientă cu leziuni genitale suspecte de herpes genital va naşte prin operaţie cezariană, chiar dacă se prezintă cu membrane amniotice rupte (< 24 ore!).

Infecţia cu virusurile hepatitice

Virusul hepatitei A (HAV) nu se transmite transplacentar, ci doar pe cale fecal-orală. Dacă parturienta suferă de HAV în ultimele 2 săptămâni de gestaţie, există risc de infectare perinatală a nou născutului şi este recomandat ca acesta să primească imunoglobuline specifice i.m., imediat după naştere.

Virusul hepatitei B (HBV) se transmite nou născutului în special în timpul travaliului (intrapartum) când acesta se poate contamina cu sângele infectat al mamei. Transmiterea transplacentară argumentată în deceniul anterior este probabil mai puţin frecventă decât se credea, dar oricum posibilă (demonstrată în ţările cu mare portaj antigenic). Hepatita acută virală cu HBV în primul trimestru al sarcinii nu este riscantă pentru făt deoarece anticorpii anti HBV au timp să acţioneze. În schimb, o infecţie acută dobândită în ultimul trimestru al gestaţiei creşte riscul transmiterii verticale la 50-75%. Vaccinarea antihepatită virală B efectuată tuturor nou născuţilor din ţara noastră în prima zi de viaţă are rolul profilaxiei infecţiei perinatale. Prematurii vor fi vaccinaţi la vârsta de 2 luni (la externarea din maternitate). Pentru copiii născuţi din mame $AgHB_S$ pozitive, imunizarea cu imunoglobulina specifică (HBIG) va fi făcută imediat după naştere, concomitent cu vaccinarea. Naşterea prin cezariană a scăzut remarcabil infectarea perinatală a nou născuţilor la femeile cu serologie pozitivă, pentu HBV. Cercetarea antigenelor virale hepatitice oricărei femei gravide devine obligatorie în ţările cu procent ridicat de portaj. Deşi $AgHB_S$ a fost detectat în laptele de femeie, vaccinarea tuturor nou născuţilor permite continuarea alimentaţiei naturale, în special în ţările în curs de dezvoltare. Ţările cu portaj antigenic mic nu includ vaccinarea antihepatitică între vaccinările obligatorii ale nou născutului, ci ea se efectuează doar nou născuţilor care provin din mame seropozitive pentru HBV.

Virusul hepatitei C (HCV) se transmite rar transplacentar, aşa cum o dovedesc studii foarte recente cu metode sofisticate de determinare (HCV-ARN sau PCR). Acest risc nu depăşeşte 0-12%, cu condiţia ca mama să fie HIV negativă. Riscul este mai mare dacă naşterea decurge pe cale vaginală şi nu prin operaţie cezariană iar riscul transmiterii HCV prin laptele matern este necuantificat (incert). Cantitatea de virus din organismul matern influenţează procentul de risc de infecţie la făt.

Alte infecţii transmise vertical

Sifilisul congenital se datoreşte transmiterii transplacentare a spirochetei *Treponema pallidum.* O recrudescenţă particulară a cazurilor a fost înregistrată în ultimul deceniu atât în ţara noastră cât şi în lume. În majoritatea cazurilor, boala a fost dobândită de mamă *în cursul sarcinii.* Mamele sunt cunoscute cu serologie pozitivă pentru lues sau nu, deoarece o testare negativă la începutul sarcinii nu este repetată de obicei şi la

sfârşitul ei. Lipsa de testare serologică a tuturor gravidelor, tratamentul incomplet al celor seropozitive sau lipsa oricărui tratament adresat mamei bolnave explică existenţa cazurilor de sifilis congenital. Asocierea şi a altor boli cu transmitere sexuală, dintre care infecţia HIV este cea mai temută, este de aşteptat în condiţii de sărăcie şi promiscuitate.

Diagnostic. Orice gravidă va fi testată serologic pentru lues la începutul sarcinii şi după 28 săptămâni de gestaţie (această recomandare este adresată doar persoanelor sau comunităţilor cu risc). Dacă nu există nici o testare serologică cunoscută, aceasta va fi efectuată obligatoriu în momentul naşterii. Cele mai utilizate teste de diagnostic sunt cele serologice, netreponemice, ca VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), care măsoară anticorpii îndreptaţi împotriva antigenului *Treponemei pallidum.* Acest titru (> 1/16) creşte după infecţie şi scade sub acţiunea tratamentului (perioada de negativare este de 1 an pentru sifilis primar şi de 2 ani pentru sifilis secundar). Se vor exclude testele biologice fals pozitive (hepatită, mononucleoză, endocardită, boli autoimune sau ale ţesutului conjunctiv). Dintre testele treponemice citäm FTA-Abs (*fluorescent treponemal antibody absorbtion test*) sau MHA-TP (*microhemaglutination assay for antibody to T. pallidum*). Ele rămân pozitive toată viaţa şi nu pot fi utilizate pentru monitorizarea evoluţiei bolii.

Orice nou născut cu mamă seropozitivă, netratată sau tratată în ultimele luni de sarcină, va fi testat serologic pentru sifilis, recoltându-se probe de sânge şi LCR. Deoarece anticorpii specifici IgG de origine maternă traversează placenta, atât testele netreponemice cât şi cele treponemice pot fi pozitive în primele 2-4 luni la nou născut, fără ca acesta să fie infectat. Testarea lunară va demonstra persistenţa şi creşterea titrului după acest interval la copilul infectat. Detectarea IgM specifici la nou născut constituie un argument pentru sifilis congenital, deoarece IgM nu traversează placenta. Dintre celelalte examinări necesare se citează radiografiile osoase (care pot evidenţia periostita sau osteocondrita luetică), examenul oftalmologic şi determinarea proteinorahiei (> 40 mg/dl) care, alături de creşterea numărului de celule mononucleare din LCR (> 20/mm^3), permit susţinerea diagnosticului.

CDC (Atlanta, Georgia) a rezumat în anul 1989 criteriile de diagnostic pozitiv pentru sifilis congenital. Cazurile *definite* sunt doar acelea în care treponema a putut fi vizualizată în secreţii sau ţesuturi. Cazurile *suspecte* sunt cele simptomatice sau asimptomatice la naştere, dar ale căror mame au serologie pozitivă.

Semnele clinice de sifilis congenital sunt următoarele: rinită persistentă (unilaterală), hepatosplenomegalie, limfadenopatie, anemie, icter, ascită, corioretinită, osteocondrită şi periostită, meningită, greutate mică la naştere, placenta foarte mare.

Tratamentul nou născutului. Dacă serologia este negativă şi copilul este asimptomatic, nu trebuie tratat, dar va fi testat lunar dacă provine dintr-o populaţie cu risc crescut. Asocierea serologie pozitivă + semne clinice sugestive prezente impune tratamentul copilului. Cea mai dificilă decizie este cea de a trata un nou născut asimptomatic dar cu serologie pozitivă, aceasta putând fi datorată transferului pasiv de anticorpi materni. Atitudinea curentă este aceea de a trata aceşti copii ca şi cum ar fi infectaţi, mai ales dacă mama nu a fost corect tratată sau tratamentul ei nu poate fi validat. Se prescrie penicilină cristalină 100.000-150.000 U.I./kg/zi administrată i.v. (i.m.) în două prize la 12 ore, timp de 10-14 zile, sau o doză unică de 150.000 U.I./kg/zi. Dacă s-au obiectivat anomalii ale LCR, durata tratamentului se prelungeşte 4 săptămâni, dar în ultimele două săptămâni doza de penicilină scade la 50.000 U.I./kg/zi în 2-3 doze zilnic (iv, im). Pentru cazuri suspecte dar nedemonstrate se acceptă şi o administrare unică de benzatilpenicilină de 50.000 UI/kg/im.

Toxoplasmoza congenitală. Zoonoză produsă de *Toxoplasma gondii,* este variabil raportată în diferite perimetre geografice, în relaţie cu clima şi obiceiurile alimentare. Dintre ţările Europei, Franţa a raportat o seropozitivitate de 63%. *Transmiterea transplacentară a infecţiei se face doar în condiţiile în care gravida a devenit seropozitivă în timpul sarcinii, dar riscurile sunt mai ridicate dacă infectarea mamei a avut loc în primele luni de gestaţie.* Riscul de îmbolnăvire a următorului copil este zero. Într-o sarcină gemelară există posibilitatea ca unul dintre copii să rămână neinfectat. Traversarea placentei are loc doar în cursul parazitemiei acute. Chistele pot fi apoi regăsite în diferite organe, unde persistă toată viaţa. Semne clinice de îmbolnăvire se semnalează doar la gazdele cu imunitatea compromisă sau la făt şi nou născut, de aceea infectarea mamei în cursul sarcinii rămâne adesea necunoscută (asimptomatică sau paucisimptomatică). Anticorpii IgG de origine maternă pot traversa placenta, fără a fi dovadă de infecţie neonatală. Transmiterea verticală are loc într-un procent de 30-40% dacă mama a devenit seropozitivă în timpul sarcinii. Infectarea produsului de concepţie în primul trimestru se poate solda cu moartea fătului în uter, iar în următoarea perioadă, cu semne clinice în care domină manifestările neurologice şi oftalmologice. Dintre acestea, cele mai comune sunt icterul, hepatosplenomegalia, trombocitopenia, calcificările intracraniene (fig. 8.8.), hidrocefalia, microcefalia, convulsiile, corioretinita (care poate apărea la intervale variabile faţă de momentul naşterii – luni-ani!). 80-90% dintre nou născuţii infectaţi sunt asimptomatici la naştere, dar mai târziu dezvoltă manifestări neurologice şi mai ales oftalmologice.

Serologia pozitivă a mamei, dar cu anticorpi IgM negativi, pledează pentru infectarea acesteia înainte de sarcină şi deci, nu există risc pentru nou născut. Dacă mama are serologie pozitivă (ELISA) dar şi IgM specifici, există posibilitatea ca infecţia să fi avut loc recent şi

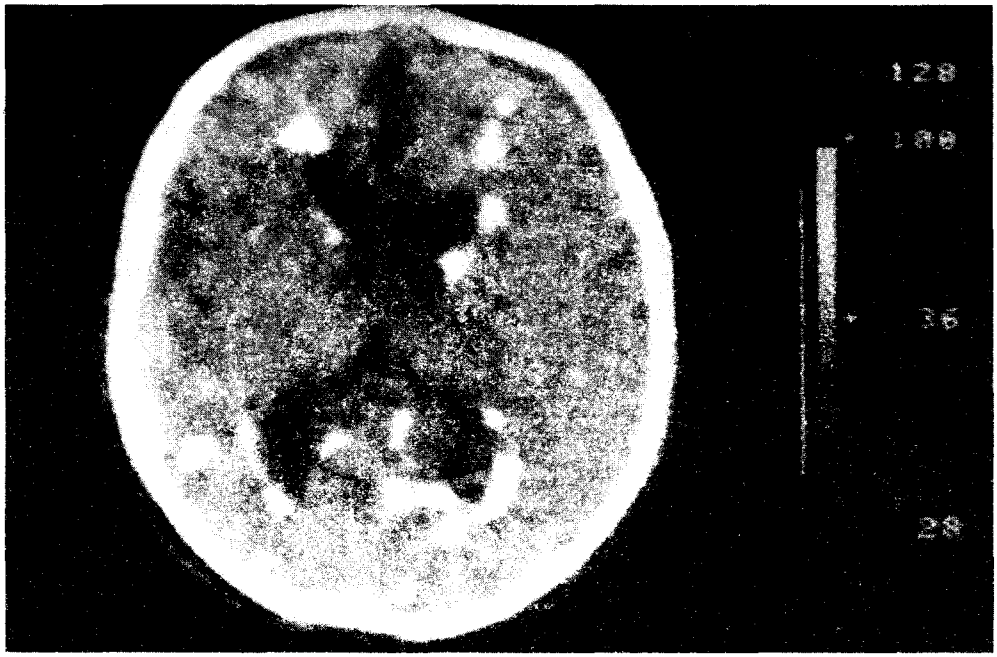


Fig. 8.8. Examen CT cerebral la nou născut cu toxoplasmoză. Calcificări intracraniene.

atunci există risc pentru îmbolnăvirea fătului. Creşterea titrului în interval de 3-4 săptămâni (test Sabin-Feldman pozitiv + IgM specifici) pledează pentru infecţia acută a mamei. Riscul scade remarcabil dacă mama este tratată cu spiramicină, 1 g la 8 ore, alternând, la interval de 3 săptămâni, cu combinaţia pirimetamină + sulfinamidă.

Există consens de a trata toţi nou născuţii seropozitivi, cu IgM specifici pentru toxoplasmoză la testul ELISA, simptomatici sau asimptomatici la naştere. Se recomandă sulfadiazina 50 mg/kg de 2 ori/zi şi pirimetamină 1 mg/kg/zi timp de 2 luni, urmată de administrare de pirimetamină 1 mg/kg/zi, o zi da şi una nu, timp de 10 luni. Dacă apar efecte adverse hematologice, se recomandă acid folinic (Leucovorin) 5-10 mg de 3 ori pe săptămână. Asocierea tratamentului medicamentos timp de 1 an cu supravegherea oftalmologică şi neurologică activă constituie recomandările cele mai recente în tratamentul toxoplasmozei congenitale. Pirimetamina poate induce neutropenie, de aceea uneori se impune sistarea temporară a terapiei şi creşterea dozei de Leucovorin. Nici un medicament nu reuşeşte însă sterilizarea completă a chistelor parazitului de la nivelul retinei, astfel că reactivarea bolii rămâne totdeauna posibilă. Medicul se află în dilema de a administra cure prelungite de chimioterapice pentru a preveni recăderile şi de a gestiona efectele adverse. Clindamicina a fost recent propusă în protocolul terapeutic la sugar, într-o cură cu durată de 3-4 săptămâni.

ENTEROCOLITA ULCERONECROTICĂ (EUN)

Descrisă în 1960, patogenia acestei afecţiuni nu este perfect înţeleasă nici în prezent. Incidenţa EUN pare să fie de 10% printre prematurii cu greutate foarte mică la naştere (VLBW) şi este grevată de o mortalitate ridicată (10-15%). EUN trebuie prevenită, tratamentul fiind extrem de dificil.

Cauza exactă a acestei afecţiuni rămâne necunoscută.

Patogenia EUN

1. Prematuritatea şi greutatea foarte mică la naştere (mai mică de 1500 g) sunt factorii de risc cei mai importanţi, EUN fiind întâlnită în procent de 80% la VLBW. Există, probabil, diferenţe între patogenia EUN la nou născuţii cu greutate normală şi la cei cu greutate foarte mică la naştere. Nou născuţii la termen cu probleme de asfixie/hipoxie perinatală dezvoltă EUN în prima săptămână de viaţă. Pentru prematuri, maturitatea *per se* a tractului gastrointestinal este considerată un factor de risc şi boala debutează la aceştia în primele 2 săptămâni de viaţă.

2. Imaturitatea mecanismelor de apărare a tractului gastrointestinal a fost invocată ca factor de risc, colonizarea bacteriană a intestinului prematurului favorizând, în aceste condiţii, agresiunea bacteriilor şi toxinelor. Hipoclorhidria gastrică, caracteristică acestei vârste, favorizează colonizarea enterică. Se asociază acţiunea proteolitică scăzută a fermenţilor pancreatici, motilitatea intestinală redusă, toţi aceşti factori favorizând creşterea aberantă a florei de colonizare normală a tractului gastrointestinal în primele zile de viaţă. Astfel, intestinul este mai permeabil pentru bacterii şi endotoxine, consecinţa unui sistem local de apărare deficitar (cantitate redusă de IgA secretor, număr scăzut de limfocite B şi T).

3. Rolul bacteriilor şi toxinelor. Dintre germeni, au fost incriminaţi cei din genul *Clostridia*, care infectează preferenţial ţesuturile ischemice. *Clostridium perfringens*

face parte însă din flora intestinală normală a nou născutului. Stafilococul coagulazo-negativ şi stafilococul auriu, ambii producători de delta toxine (citolitice), au fost propuşi, de asemenea, ca posibili agenţi etiologici ai EUN. Toxinele germenilor gram negativi care traversează cu uşurinţă mucoasa intestinală a prematurilor se adaugă cohortei de germeni incriminaţi în producerea EUN, dintre care *Klebsiella,* alături de *Escherichia coli* şi *Salmonella* sunt cei mai frecvent citaţi.

4. Rolul mediatorilor inflamaţiei. În apariţia necrozei ischemice intestinale ce caracterizează EUN au fost incriminaţi mediatorii inflamaţiei de tip TNFα (factor de necroză tumorală α) şi PAF (factor de activare plachetară). Se consideră (1998) că rolul acestor mediatori este crucial în patogenia EUN.

5. Rolul radicalilor de oxigen şi al injuriei ischemie-reperfuzie. Injuria ischemie-reperfuzie intestinală a fost invocată în patogenia EUN, subliniindu-se rolul preponderent al radicalilor de oxigen. Hipoxia şi ischemia tractului gastrointestinal scad fluxul sanguin mezenteric şi cresc rezistenţa vasculară în teritoriu, având ca efect scăderea aportului de oxigen tisular. Injuria hipoxică se manifestă prin necroza şi ulceraţiile intestinale. Reperfuzia agravează afectarea tisulară, prin intervenţia factorilor de origine endotelială. Unele boli congenitale cianogene, caracterizate prin hipoxie severă, au fost recunoscute ca posibili factori asociaţi în apariţia EUN.

6. Alimentaţia enterală precoce cu volume mari (creşteri zilnice de peste 35-60 ml/kg/zi), cu formule, a fost incriminată de asemenea în apariţia EUN la VLBW. Nu există dovezi sigure că alimentaţia cu lapte uman constituie un factor protector. Au fost subliniate însă compoziţia hiperosmolară a unor formule şi rolul proteinelor laptelui de vacă. Prematurii foarte mici nu au capacitatea să digere complet hidraţii de carbon şi proteinele din lapte. Motilitatea intestinală, afectată şi ea (stază), invită microflora intestinală să atace aceste resturi nedigerate de substanţe nutritive, contribuind la apariţia unui mediu intestinal cu acţiune nocivă. Oricum, EUN a fost semnalată întotdeauna la prematurii care au primit deja alimentaţie orală. Dacă se ia în studiu doar acest parametru, VLBW au o incidenţă a EUN majorată la 15% la copiii alimentaţi oral.

În concluzie, în patogenia EUN a fost invocat rolul infecţiei, al imaturităţii imunologice a tubului digestiv, al alimentaţiei enterale precoce cu volume mari şi al unor factori locali vasculari. Se realizează malabsorbţie de lactoză, producţie excesivă de gaze, distensie intestinală, stază şi ileus paralitic. Distensia intestinală contribuie suplimentar la compromiterea irigaţiei intestinale. Relaţia dintre ischemie, hipoxie tisulară şi apariţia necrozelor intestinale rămâne a fi suplimentar documentată. Datele obţinute experimental sugerează că reducerea aportului de oxigen compromite funcţia şi viabilitatea intestinului. EUN este rezultatul unor interacţiuni complexe între organismul imatur al prematurului – cu deficienţe de apărare imună –, cu bacteriile enterale, toxinele bacteriene şi factorii vasculari. Se admite că EUN este o boală multifactorială, dar că rolul primordial este deţinut de ischemia intestinală şi germenii bacterieni. Toate teoriile invocate nu explică suficient de clar apariţia EUN la nou născuţii la termen.

Clinica. Diagnosticul precoce este dificil, dar esenţial pentru momentul instituirii terapiei adecvate. Dintre semnele sistemice care anunţă boala, sunt citate instabilitatea termică, iritabilitatea, crizele de apnee, hipotensiunea, acidoza, oliguria, sângerările. Semnele gastrointestinale constau din reziduu gastric între mese (sesizat cu ocazia gavajului intermitent), vărsături, distensie abdominală (ileus paralitic cu dispariţia zgomotelor intestinale la auscultaţie), scaune sanguinolente sau melenă, schimbarea culorii şi consistenţei peretelui abdominal. Semnele de sepsis neonatal se suprapun tabloului clinic descris şi separarea celor două entităţi având numeroase elemente comune este dificilă. Diagnosticul clinic nu poate fi confirmat de nici un semn paraclinic, patognomonic modificat. Sângerările rectale, trombocitopenia şi acidoza metabolică asociată unei hiponatremii refractare constituie cele mai frecvente manifestări întâlnite. Radiografia abdominală poate obiectiva distensia gazoasă a anselor intestinale, eventual pneumoperitoneu în caz de perforaţie intestinală (fig. 8.9. – A şi B). Se recomandă radiografii în incidenţe laterale.

Stadiile evolutive Bell ale EUN:

Stadiul I – Suspiciune clinică.

Stadiul II – Semne clinice definite şi modificări radiologice sugestive.

Stadiul III – Perforaţie intestinală demonstrabilă clinic şi radiologic (survine în 20-30% dintre cazuri).

În absenţa sângerării digestive, diareea este un mod neobişnuit de debut EUN. Pneumoperitoneul demonstrat radiologic va fi distins de ileusul meconial perforat.

Tratament. Semnele clinice sugestive impun începerea terapiei şi anticiparea posibilelor complicaţii. *Susţinerea funcţiei aparatului cardiovascular* (şoc, hipotensiune) este adesea necesară, cu linie venoasă continuă obligatorie, umplerea patului vascular cu perfuzii de plasmă proaspătă (10 ml/kg) ca sursă de factori de coagulare, suport farmacologic cu dopamină (3-5 μg/kg/min) care ameliorează irigaţia mezenterică. Acidoza va fi tamponată cu soluţii de bicarbonat administrate în doze de 2 mEq/kg la fiecare 6-8 ore, până la normalizarea pH-ului seric. Glicemia va fi monitorizată şi menţinută la > 50 mg/dl.

Suspendarea nutriţiei enterale se recomandă în toate schemele terapeutice şi singura variantă admisă este alimentaţia parenterală totală. Aportul caloric minim care trebuie asigurat este de 110 kcal/kg/zi, furnizat de soluţiile de glucoză, hidrolizat proteic ± emulsii de lipide.

Administrarea de antibiotice cu spectru larg, care vizează germenii gram negativi (ampicilina, gentamicina,

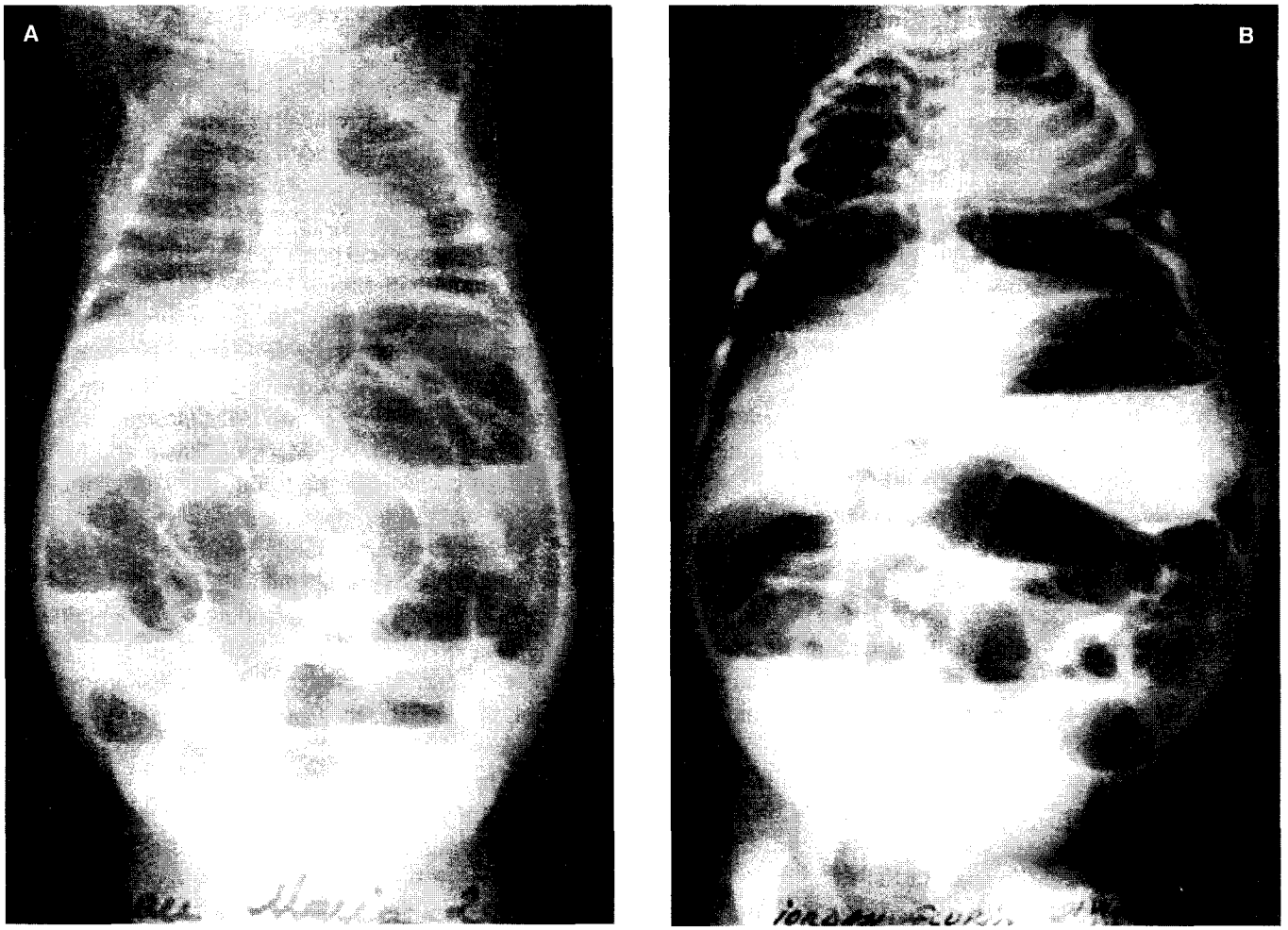


Fig. 8.9. Enterocolită ulceronecrotică la prematur: **A.** Distensia importantă a anselor intestinale prin ileus, nivele hidro-aerice („cuiburi de rândunică"); **B.** Acelaşi caz. Perforarea unei anse intestinale, pneumoperitoneu.

clindamicina şi mai ales cefalosporinele de generaţia a III-a) va fi începută cât mai repede posibil, chiar dacă culturile sunt pozitive în doar 40% dintre cazuri. Antibioterapia parenterală va fi administrată în medie 14 zile; asocierea unor antibiotice pe cale orală nu pare indicată.

Disfuncţia hematologică impune adesea intervenţie terapeutică. Trombocitopenia persistentă obligă la transfuzie de masă trombocitară, iar alterarea funcţiei de coagulare, la transfuzii cu sânge proaspăt şi plasmă proaspătă. Administrarea de vitamina K parenteral este necesară mai ales la copiii la care s-a sistat alimentaţia enterală.

Administrarea de gamaglobulină i.v. pare a fi benefică, având aceleaşi indicaţii ca şi în sepsis-ul neonatal.

Tratamentul chirurgical se impune în caz de perforaţie intestinală dovedită (radiografie, paracenteză pozitivă) sau agravare progresivă a stării generale. Momentul operaţiei este dificil de hotărât, dar se vor avea în vedere semnele de peritonită (ascita, masa abdominală palpabilă, induraţia peretelui abdominal), trombocitopenia persistentă, şocul rezistent la tratament şi acidoza metabolică refractară. Scopul tratamentului chirurgical este excizia zonei necrotice intestinale şi efectuarea unei ileostomii, urmată de reanastomoza intestinală, într-un al doilea timp. Incizia prea largă a intestinului (uneori absolut necesară) scade şansele de supravieţuire.

Realimentarea enterală va fi începută extrem de prudent, după circa 2 săptămâni, eventual cu o formulă cu puţină lactoză sau chiar cu dietă elementală la început.

Prognostic. 4% dintre copii fac EUN recurentă fără a se putea pune în evidenţă vreun factor favorizant. Prognosticul depinde de forma clinică, stadiul III având prognosticul cel mai rezervat. Rezecţia intestinală se poate solda cu tulburări de creştere, sindrom de intestin scurt, malabsorbţie sau diaree cronică. 25-35% dintre copii dezvoltă stricturi intestinale, chiar în absenţa tratamentului chirurgical asociat.

Profilaxia EUN se va avea în vedere la orice VLBW.

Corticosteroizii administraţi mamei prenatal sunt reputaţi a favoriza maturaţia gastrointestinală (similar cu ceea ce se obţine pentru secreţia de surfactant). Se pare că aceştia accelerează maturarea intestinului subţire care se constituie astfel într-o barieră pentru absorbţia macromoleculelor. Au şi acţiune antiinflamatorie (inhibă fosfolipaza A_2, enzimă importantă cu rol în producerea PAF). *Dexametazona administrată în cursul primei*

săptămâni de viaţă la prematurii cu greutate foarte mică la naştere reduce în mod semnificativ incidenţa şi severitatea EUN, aşa cum au demonstrat studii foarte bine documentate. Administrată mamei prenatal, pare să aibă eficacitate superioară!

Alimentaţia enterală. Rolul preventiv al alimentării VLBW cu lapte de mamă nu a fost dovedit, în ciuda numeroşilor factori imunoprotectori pe care îi asigură. Administrarea prudentă de cantităţi mici de lapte, în special dacă este vorba de formule, care vor fi crescute zilnic într-un ritm foarte lent, pare să prevină EUN.

Administrarea orală de preparate care conţin IgA secretor sau o combinaţie de IgG + IgA pare a avea efect benefic. Administrarea oarbă de antagonişti de PAF, aşa cum o dovedesc deocamdată doar studiile experimentale, ar putea preveni EUN. Nu există studii de acest tip la om, deşi antagoniştii de PAF se experimentează larg în prevenirea astmului la copil. Se preconizează, în viitor, administrarea pe cale orală de enzime antioxidante umane, în scop profilactic.

ICTERUL NEONATAL

Există o mare varietate etiologică a icterelor neonatale, perioada de nou născut fiind cea în care eventualitatea apariţiei icterului este mai frecventă decât în orice alt moment al dezvoltării ontogenetice. Tabloul clinic este dominat invariabil de coloraţia galbenă a tegumentelor şi sclerelor. Momentul apariţiei icterului, asocierea cu alte semne clinice (paloare, urini hipercrome şi scaune decolorate, alterarea sau nu a stării generale) şi un minim de investigaţii paraclinice permit încadrarea icterelor neonatale în diferite tipuri etiologice, prezentate în tabelul 8.8.

Metabolismul bilirubinei la nou născut

Bilirubina este produsul ultim de metabolism al hemului. Fracţiunea indirectă a bilirubinei (neconjugată) se acumulează în ser dacă este sintetizată în exces (hemoliză) şi nu poate fi preluată suficient de celula hepatică pentru conjugare. Bilirubina indirectă este liofilică, nu poate ajunge în urină, dar traversează placenta, bariera hematoencefalică şi membrana hepatocitului. Bilirubina indirectă (neconjugată) traversează membranele biologice doar dacă nu este legată de albumină (bilirubina „liberă"). Deşi a fost pusă în evidenţă la fătul de vârstă mică, acesta nu are capacitatea de a conjuga intrauterin bilirubina, deoarece activitatea enzimei care asigură conjugarea, uridin-difosfo-glucuroniltransferaza, este de 0,1% din activitatea celei de adult până în săptămâna 30 de gestaţie, după care îşi creşte activitatea exponenţial, astfel că, indiferent de vârsta gestaţiei, postnatal, în săptămânile 6-14 atinge valorile de la adult. Metabolizarea intrauterină a bilirubinei este efectuată de ficatul matern, bilirubina indirectă, singura existentă la făt, traversând placenta.

Excreţia bilirubinei se face după conjugare, care are loc la nivelul ficatului, în două etape, mono- şi respectiv diglucuronid, sub acţiunea enzimei microzomale uridin-difosfo-glucuroniltransferaza (UDPGT). Nou născutul sintetizează 8-10 mg de bilirubină/zi, o cantitate dublă faţă de adult (75% din cantitatea aceasta de bilirubină provine din hemoliza eritrocitelor fetale, care au o durată de viaţă mai scurtă). Copilul este confruntat cu o sinteză crescută de bilirubină şi o capacitate scăzută de a o prelua pentru glucuronoconjugare, activitatea enzimei UDPGT nefiind desăvârşită în primele zile de viaţă şi fiind cu atât mai deficientă cu cât durata gestaţiei a fost mai scurtă.

Bilirubina conjugată se mai numeşte şi bilirubină directă; fiind hidrosolubilă, ajunge cu uşurinţă în urină în cazul în care excreţia ei în intestin este afectată. Ajunsă în lumenul intestinal, nu este convertită în totalitate în urobilinogen, spre deosebire de cea de la vârstele mai mari, din cauza absenţei florei intestinale care asigură acest proces; astfel, o parte este reconvertită în bilirubină indirectă, printr-un proces de hidroliză realizat de beta-glucuronidaze, este reabsorbită în cadrul circulaţiei enterohepatice şi reajunge în sânge, crescând şi mai mult valoarea bilirubinei indirecte. Acest mecanism de „reciclare" a bilirubinei este propus ca explicaţie pentru icterul asociat alimentaţiei naturale, ştiut fiind că nou născutul alimentat cu lapte matern are intestinul sărac în floră bacteriană capabilă să transforme bilirubina directă în urobilinogen şi stercobilinogen. Stagnarea în intestin a conţinutului gastroduodenal, aşa cum se întâmplă în atrezia intestinală, stenoza duodenală, boala Hirschprung etc., favorizează de asemenea acest proces de deconjugare a bilirubinei şi de reabsorbţie a acesteia în cadrul circulaţiei enterohepatice, fenomen care explică asocierea icterului în stările obstructive digestive la nou născut.

Icterul neonatal cu bilirubină indirectă

Icterul fiziologic al nou născutului

Cunoscut şi sub numele de icterul comun al nou născutului, acesta debutează în zilele 2-3 de viaţă şi are o durată de evoluţie de 3-10 zile; nu alterează starea generală a copilului şi reprezintă eventualitatea cea mai frecventă şi mai benignă. Se întâlneşte la 25-50% dintre nou născuţii la termen şi la 95% dintre prematuri. Se distinge prin creşterea exclusivă a fracţiunii neconjugate a bilirubinei care, nefiind hidrosolubilă, nu se elimină prin urină. Valorile normale ale bilirubinei, ca şi la alte vârste, sunt de 1 mg/dl (17 µmol/l). Icterul comun se caracterizează prin creşteri moderate ale bilirubinei indirecte (exclusiv) care nu depăşeşte 10-12,9 mg/dl. Icterul este mai probabil la prematur, la care durează mai multe zile. Valorile totale ale bilirubinei, care definesc succint severitatea icterului neonatal, nu depăşesc obişnuit 10-15 mg/dl, valori considerate „alarmante" şi care reclamă măsuri terapeutice (mai ales la prematuri).

Subliniem că prevenirea encefalopatiei hiperbilirubinice (improbabilă în icterul comun) rămâne scopul major al recunoaşterii hiperbilirubinemiei nou născutului.

Cauza icterului comun este imaturitatea funcţională hepatică, legată de vârstă şi prematuritate. Enzima care realizează glucuronoconjugarea bilirubinei indirecte pentru a favoriza eliminarea acesteia la polul biliar al hepatocitului este insuficientă cantitativ. Aşadar, la originea icterului neonatal, deficitul de uridin-difosfat-glucuronil transferază, la care se poate adăuga o componentă hemolitică (legată de trecerea de la viaţa intrauterină la cea postnatală), care creşte producţia de bilirubină în primele zile de viaţă. Caracterele rasiale (mai frecvent la populaţia de origine africană sau asiatică) şi proporţia copiilor alimentaţi natural fac mai greu de apreciat incidenţa acestui tip de icter „fiziologic".

Deficitul de uridin-difosfat-glucuroniltransferază este tranzitor, mai puţin probabil dacă este vorba de un postmatur sau un nou născut la termen, mai probabil şi mai sever dacă este vorba de un prematur (durata si severitatea icterului sunt proporţionale cu vârsta gestaţiei şi greutatea la naştere). În formele comune de icter neonatal tratamentul nu este necesar. Există adjuvante terapeutice pentru formele prelungite sau cu valori mari ale bilirubinei. Fenobarbitalul în doză de 5-8 mg/kg s-a dovedit a avea efecte benefice, acţionând ca inductor enzimatic, stimulând sinteza de uridin-difosfat-glucuronil transferază la nivelul reticulului endoplasmic şi, deci, favorizând conjugarea bilirubinei.

Etiologia hiperbilirubinemiilor neonatale este prezentată în tabelul 8.8. Hiperbilirubinemiile cu bilirubină indirectă rezultă fie prin hiperproducţie (sursa principală fiind metabolizarea unei cantităţi excesive de Hb), fie prin creşterea circulaţiei enterohepatice (bilirubina directă ajunsă în lumenul intestinal nu este eliminată prin scaun, ci reabsorbită, după ce este reconvertită în bilirubină indirectă sub acţiunea unei enzime intestinale, beta-glucuronidază). Se adaugă deficitul de conjugare, prin care enzima uridin-difosfat-glucuroniltransferază având originea în reticulul endoplasmic al hepatocitului, transformă bilirubina indirectă în produsul hidrosolubil, bilirubina directă, pe care o excretă în canaliculele biliare. Interferarea metabolismului bilirubinei la oricare din aceste niveluri are ca efect hiperbilirubinemia.

În anumite circumstanţe, hiperbilirubinemia indirectă, asociată sau nu hemolizelor neonatale, poate avea efect toxic asupra sistemului nervos, determinând disfuncţie neurologică ca sechelă definitivă. Deşi există numeroase teorii în literatură, factorii care intervin în apariţia toxicităţii bilirubinei asupra creierului nou născutului nu

Tabel 8.8. Cauze patologice de hiperbilirubinemie neonatală (modificat după Odell, G. B.)

<table>
<tr><th>Hiperproducţie</th><th>Creşterea circulaţiei enterohepatice</th><th>Condiţii metabolice şi endocrine</th><th>Cauze obstructive</th><th>Mixtă</th></tr>
<tr><td>Incompatibilitate feto-maternă (Rh, ABO)</td><td>Stenoză pilorică</td><td>Galactozemie</td><td>Atrezie biliară extrahepatică sau intrahepatică</td><td>Sepsis</td></tr>
<tr><td>Sferocitoza ereditară</td><td>Atrezie intestinală</td><td>Boală Crigler-Najjar (icter familial nehemolitic)</td><td>Sindrom Dubin-Johnson</td><td rowspan="2">Infecţii transmise vertical:
– Toxoplasmoză
– Rubeolă
– CMV
– Herpes simplex
– Hepatită
– Sifilis congenital</td></tr>
<tr><td>Hemoliza acută dobândită
– vitamina K
– nitrofurantoin</td><td>Stenoza duodenală</td><td>Boala Gilbert</td><td>Sindrom Rotor</td></tr>
<tr><td>Sânge extravascular:
– Hematoame
– Hemoragie cerebrală ocultă, hemoragie pulmonară</td><td>Boala Hirschprung</td><td>Hipotiroidism</td><td>Chist de coledoc</td><td>Sindromul detresei respiratorii</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Policitemie:
– Transfuzie feto-maternă şi feto-fetală
– Pensarea tardivă a cordonului ombilical</td><td rowspan="2">Ileus meconial</td><td rowspan="2">Copii din mame diabetice</td><td>Fibroză chistică</td><td rowspan="2">Asfixia</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Deficit de $\alpha_1$antitripsină</td></tr>
<tr><td>Ileus paralitic</td><td>Prematuritate</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Hipopituitarism şi anencefalie</td><td>Alimentaţie parenterală (emulsii lipidice)</td><td>Copii din mame diabetice</td></tr>
</table>

sunt suficient de bine cunoscuţi. Cu toate că relaţia între nivelul hiperbilirubinemiei indirecte şi afectarea nervoasă este certă, există destulă variabilitate în producerea acestor efecte. Distincţia între un icter fiziologic şi unul nefiziologic este destul de dificilă în practică. Externarea rapidă a nou născutului din maternitate (după 48 ore), practică ce se generalizează pentru nou născuţii la termen, creşte responsabilitatea medicului de familie care urmăreşte copilul la domiciliu. Icterul apărut în primele 24 ore nu este sigur fiziologic şi nici un icter care se prelungeşte > 14 zile la prematur nu trebuie să rămână neinvestigat. Ritmul în care cresc valorile bilirubinei precum şi asocierea cu alte semne clinice (sugestive pentru infecţie neonatală) sunt elemente de alarmă. Se impune un minimum de investigaţii, cum ar fi: determinarea valorilor bilirubinei, valoarea Hb, grupul sanguin şi Rh-ul la copil şi mamă. Dacă este vorba de un nou născut Rh pozitiv cu o mamă Rh negativ, testul Coombs se efectuează chiar la naştere. Dacă există anamneză familială pozitivă sau origine etnică mediteraneeană, se va determina G6PD.

Icterul nou născuţilor alimentaţi cu lapte de femeie

Aproximativ 30% dintre nou născuţii la termen, alimentaţi natural, prezintă icter cu bilirubină indirectă crescută, care se prelungeşte circa 3 săptămâni (dar şi mai mult). El debutează ceva mai tardiv, după a 4-a zi de viaţă, în momentul în care se estima că valorile bilirubinei ar trebui să scadă. Icterul se poate prelungi peste vârsta de 6 săptămâni. În mod caracteristic, valorile bilirubinei se normalizează la 48 ore de la sistarea alimentaţiei cu laptele mamei. Starea generală a acestor copii este perfectă, ei cresc foarte bine în greutate şi arată „sănătoşi". Cauza exactă a acestui tip de icter nu este cunoscută. Înainte cu două decenii erau incriminaţi unii factori din laptele de femeie, care ar fi interferat metabolismul bilirubinei, având rol de „inhibare" a glucuronoconjugării. Toţi copiii aceleiaşi femei vor suferi de acest tip de icter. Astăzi se crede că intervenţia betaglucuronidazei, prezentă în laptele de mamă, ar favoriza deconjugarea bilirubinei directe, urmată de reabsorbţia în circuitul enterohepatic şi creşterea valorii bilirubinei indirecte. Flora intestinală a sugarului alimentat natural se dezvoltă mai lent şi ea nu converteşte într-o măsură suficientă bilirubina conjugată în urobilinogen (cum se întâmplă la nou născutul alimentat artificial), contribuind suplimentar la deconjugarea bilirubinei. În privinţa tratamentului există variate opţiuni. Cea mai acceptată este aceea de a continua alimentaţia naturală şi de a administra, pentru câteva zile, fenobarbital. În alte variante se recomandă înlocuirea pentru câteva zile alimentaţiei naturale cu formule pentru nou născuţi şi, dacă valorile bilirubinei o impun (rareori), se va recurge la exsanguinotransfuzie. În experienţa noastră, prima opţiune este mai practică şi mai eficientă.

Icterе hemolitice neonatale

1. Icterul hemolitic prin izoimunizare Rh (boala hemolitică izoimună a nou născutului, eritroblastoza fetală).

Boala afectează numai nou născuţii Rh pozitivi (DD, Dd) născuţi din mame Rh negativ (dd) şi este rezultatul unui conflict imunologic între hematiile fetale (purtătoare de antigen) şi sistemul imun al mamei, având ca efect producerea de anticorpi materni împotriva hematiilor copilului. Pe drept cuvânt s-a spus că acest cumplit paradox al vieţii intrauterine pare că sfidează legile naturii şi toleranţa imunologică a celor două organisme.

Anticorpii produşi de sistemul imun al mamei traversează bariera placentară şi induc hemoliza imună intrauterină fătului, cu consecinţe previzibile.

Fiziopatologie

Etapele procesului de imunizare sunt următoarele:

1. Trecerea transplacentară a hematiilor în circulaţia maternă, în cadrul unui proces de hemoragie feto-maternă. Volumul de sânge necesar izoimunizării este mai mic decât 1 mm^3 de hematii fetale. Momentul cel mai sigur al acestei treceri este cel al naşterii, de aceea primul copil nu este de obicei afectat (excepţie fac cazurile când mama Rh negativă a fost deja sensibilizată, înaintea actualei sarcini, printr-o transfuzie incompatibilă în sistemul D).

2. Producerea de anticorpi anti D de către sistemul imun al mamei (limfocite). Organismul matern a devenit sensibilizat la antigenul D. Dacă anticorpii sunt din clasa IgG, ei pot traversa bariera placentară şi pot ajunge la făt; dacă aceştia fac parte din clasa IgM, au molecula mare şi nu traversează placenta. În clasificarea Coombs, acest tip de hipersensibilitate este de tip II.

3. Hemoliza hematiilor fetale. Anticorpii materni în titru mare (mai ales dacă au existat sarcini multiple cu imunizări succesive) traversează bariera placentară în direcţia mamă-făt şi antrenează hemoliza imună a hematiilor fătului încă din timpul vieţii intrauterine. Anticorpii de origine maternă persistă în serul nou născutului timp de 6 săptămâni, procesul de hemoliză fiind astfel întreţinut postnatal. Anticorpii anti-D se fixează prin fragmentul Fc pe antigenul D al eritrocitelor fetale.

Hemoliza intrauterină antrenează anemie hemolitică (care, dacă este foarte severă, conduce la insuficienţă cardiacă, focare de eritropoeză extramedulară, hepatosplenomegalie şi eritroblastoză) şi creşterea bilirubinei indirecte rezultată din procesul hemolitic. Cu toate acestea, nou născutul nu este niciodată icteric la naştere, metabolizarea bilirubinei fătului fiind efectuată de către organismul mamei.

Factorii care condiţionează izoimunizarea. Îndeplinirea condiţiei mama Rh negativ cu făt Rh pozitiv nu este suficientă pentru apariţia imunizării; este doar o condiţie necesară. Doar la 5-10% dintre cuplurile „incompatibile" în sistemul Rh apare izoimunizarea (1/10-1/13 cupluri).

Doar 5-6% dintre femei dispun de capacitate individuală de a sintetiza anticorpi anti D din grupa IgG. Cantitatea de anticorpi anti D din organismul mamei ţine şi de cantitatea de hematii fetale care traversează placenta pentru a ajunge în circulaţia maternă, de eventualitatea că tatăl copilului (D-pozitiv) este homozigot (DD) sau heterozigot (Dd) – în această ultimă variantă există posibilitatea unor feţi dd. În fine, antigenul D este un antigen slab şi necesită sensibilizări repetate. Cel mai important factor favorizant pentru izoimunizare pare să fie coincidenţa materno-fetală în privinţa antigenelor din sistemul ABO. Dacă cei doi (mama şi fătul) nu sunt identici în privinţa antigenelor ABO, există şansa ca hematiile fetale ajunse în circulaţia maternă să fie imediat distruse de aglutininele de grup (α, ß) şi astfel acestea să nu mai aibă posibilitatea să stimuleze producerea de anticorpi. Această observaţie a stat la baza profilaxiei bolii cu anticorpi anti-D.

Manifestări clinice. Tabloul clinic este variat, în funcţie de gravitatea izoimunizării, fiind mai grav la fiecare următor copil şi adesea absent la primul născut.

Formele cele mai grave debutează intrauterin şi se pot manifesta cu avort tardiv, moartea fătului în uter sau anasarcă fetoplacentară (hidrops fetal). Fătul cu edeme generalizate (prin insuficienţa cardiacă de cauză anemică sau hipoproteinemie prin lezare hepatică), are aspect monstruos. Hepatosplenomegalia şi paloarea impresionantă întregesc tabloul clinic. Moartea survine imediat.

Manifestările postnatale sunt precoce în formele medii de boală, tabloul clinic fiind dominat de icter şi anemie. Nou născutul nu este icteric în sala de naşteri.

Icterul debutează însă precoce, în primele 24 de ore (de obicei după 3 ore de la naştere), se intensifică rapid, se însoţeşte de paloare, hepatosplenomegalie variabilă şi uneori sindrom hemoragic asociat (purpură trombocitopenică de cauza imună). Hepatosplenomegalia se datoreşte unor focare de eritropoeză extramedulară care încearcă să compenseze prin supraproducţie distrucţia imună excesivă a hematiilor fetale. Uneori, tabloul clinic este dominat doar de anemie severă, fără icter.

Diagnostic paraclinic. Exigenţele actuale referitoare la dispensarizarea gravidelor impun cunoaşterea tuturor pacientelor Rh negative, care să fie testate serologic înaintea naşterii. Absenţa anticorpilor anti-Rh la începutul sarcinii obligă la o nouă determinare a acestora la 18 şi 20 de săptămâni şi ulterior lunar, în condiţiile în care tatăl copilului este Rh pozitiv. Se consideră pozitiv un titru > 1/16 la actuala sarcină sau un titru de 1/16 la o sarcină anterioară. În cazul izoimunizării, valorile sunt mult mai mari (1/64 – 1/560). În condiţiile prezentate, ar trebui ca naşterea unui copil cu izoimunizare Rh să fie cunoscută dinainte şi să nu constituie o surpriză pentru echipa de neonatologi.

Pentru orice nou născut cu risc de izoimunizare, se va recolta sânge din cordonul ombilical pentru determinarea Hb şi a bilirubinei. Valorile de alarmă sunt reprezentate de valori ale Hb < 14 g/dl şi valori ale bilirubinei > 4 mg/dl. Sugestiv pentru hemoliză este şi un număr de reticulocite > 6%.

În următoarele 24 de ore asistăm la scăderea vertiginoasă a valorilor Hb (6-8 g%) şi creşterea orară a valorilor bilirubinei indirecte (> 0,5 mg/dl/oră), a numărului de reticulocite şi a hematiilor nucleate (eritroblaşti).

Testul Coombs pozitiv la copil şi mamă impune determinarea titrului anticorpilor anti Rh la copil, respectiv al anticorpilor imuni anti A sau anti B, dacă se profilează diagnosticul de izoimunizare în sistemul ABO (în acest caz mama este grup O şi copilul de grup sanguin A, B sau AB). Şi alte antigene pot fi incriminate în apariţia izoimunizării nou născutului.

Neurotoxicitatea bilirubinei este condiţionată exclusiv de cantitatea de bilirubină nelegată de albumină şi anume de către bilirubina „liberă". Deoarece nu există nici o relaţie „logică" între cantitatea de bilirubină indirectă şi bilirubina „liberă" (singura care traversează bariera hematoencefalică), aceasta trebuie determinată prin metode indirecte, cum ar fi filtrarea pe gel Sephadex. Se notează cu + 1 sau + 2 cantitatea de bilirubină liberă.

Capacitatea de legare a bilirubinei este al doilea parametru cercetat şi reprezintă cea mai mare cantitate de bilirubină care ar putea fi legată de serul acelui bolnav (N = 60-80 mg). Pentru adult, aceasta este de 1 mol albumină la 1 mol bilirubină. Pentru un nou născut la termen (icteric), aceasta este de 31,9± 3,7 mg/dl, în timp ce bilirubina liberă este de 9 ± 3 mmol/1.

Afinitatea de legare a bilirubinei este o constantă care exprimă trăinicia legăturii albumină-bilirubină pentru fracţiunea legată.

Riscul de apariţie a icterului nuclear la prematur este direct proporţional cu creşterea nivelului bilirubinei libere şi invers proporţional cu scăderea capacităţii şi afinităţii de legare a albuminei. Bilirubina liberă este de 9 ± 3 mmol/1 în mod normal şi creşte la prematurii cu risc de icter nuclear la 27± 9 mmol /1. Corectarea acidozei duce la creşterea capacităţii de legare a bilirubinei şi a afinităţii de legare a acesteia.

Prematuritatea (vârsta gestaţiei), acidoza, hipotermia, hipoglicemia, hipoalbuminemia sunt factorii de risc pentru icter nuclear. Afinitatea de legare a bilirubinei este interferată de pH (acidoza o scade) şi prin alterarea farmacologică a capacităţii de transport a bilirubinei (substanţe şi medicamente care acţionează competitiv, ca benzoat de sodiu, diazepam şi cafeină). Nu numai nivelul bilirubinei indirecte şi respectiv al fracţiunii nelegate de albumină (aflate într-un echilibru disociativ cresc riscul icterului nuclear, ci şi durata expunerii importanţă, critică fiind considerată ziua a 3-a de vi

Neurotoxicitatea bilirubinei rămâne un subiect co versat, deoarece s-a demonstrat că aceleaşi nivel bilirubină indirectă sunt toxice pentru unii nou năs

fără efect advers pentru alţii. Dacă bilirubina directă nu depăşeşte 50% din valoare, se fac referiri la bilirubina totală.

Aşa cum s-a amintit, doar bilirubina care circulă liberă, nelegată de albumină, poate străbate bariera hematoencefalică. Acidoza, hipoxia, hipercarbia, hiperosmolaritatea interferează permeabilitatea barierei hematoencefalice. Bilirubina se depune ireversibil în ganglionii bazali, producând injurii neuronale (necroze şi glioză demonstrate microscopic). Aspectul macroscopic constă în colorarea galbenă a formaţiunilor amintite. Liposolubilitatea bilirubinei indirecte contribuie la afinitatea ei pentru structurile nervoase. Aspectul descris este cunoscut sub numele de icter nuclear şi constituie modalitatea curentă a evoluţiei naturale a izoimunizării Rh. Azi se ştie că, dacă valorile bilirubinei nu depăşesc 20 mg/dl pentru nou născutul la termen, icterul nuclear este improbabil. În mod teoretic, orice creştere a bilirubinei indirecte peste aceste valori, indiferent de etiologie, este susceptibilă de a genera icter nuclear în prima săptămână de viaţă, când bariera hematoencefalică poate fi străbătută cu uşurinţă de bilirubina indirectă, nelegată de albumină.

Studii pe un număr mare de nou născuţi au dovedit că această complicaţie devine posibilă şi la nou născutul la termen, care nu suferă de hemoliză neonatală dar are valori ridicate ale bilirubinei (în icterul nou-născuţilor hrăniţi cu lapte de femeie de ex.).

Prematurii pot face icter nuclear chiar la valori ale bilirubinei mai mici de 20 mg/dl, altădată considerate „valori sigure", sugerând intervenţia unor factori asociaţi (HMC, hipoxie, hipercarbie). În aceste cazuri, leziunile descoperite la autopsie nu au aspectul clasic descris în icterul nuclear.

Indicaţiile tratamentului hiperbilirubinemiei indirecte neonatale. Se utilizează două metode terapeutice complementare care au rolul de a preveni neurotoxicitatea bilirubinei, singurul scop al tratamentului icterului neonatal precoce. Este vorba despre fototerapie (FT) şi exsanguinotransfuzie (EST). Decizia asupra intervenţiei terapeutice depinde de judecata clinică, ritmul de creştere a valorilor bilirubinei, greutatea la naştere, potenţialul risc în balanţă cu beneficiul. De obicei, se recomandă fototerapie şi aceasta este considerată eficientă dacă se reuşeşte scăderea bilirubinei cu 1-2 mg/dl în 4-6 ore. Dacă această evoluţie nu este obţinută, se va avea în vedere EST.

Academia Americană de Pediatrie (AAP) a propus următorul ghid terapeutic, în funcţie de greutatea la naştere, nivelul bilirubinei şi momentul apariţiei icterului (tabelul 8.9.).

Fototerapia se bazează pe observaţia că bilirubina absoarbe lumina vizibilă cu lungimea de undă 450-460 nm, mai eficientă fiind lumina albastră (425-475 nm). Au loc 3 tipuri de reacţii fotochimice, şi anume fotoizomerizare, izomerizare a bilirubinei în lumirubină şi fotooxidare, care o transformă într-un produs care se excretă în urină. Transformarea bilirubinei în lumirubină este cea mai eficientă cale de scădere a concentraţiei bilirubinei cu potenţial neurotoxic. Fototerapia se poate aplica profilactic (la prematuri) sau curativ. Nu are indicaţie în icterele cu bilirubină directă.

Lumina cu lungimi de undă optime se obţine cu tuburi de lumină fluorescentă sau fibre optice. Copilul este aşezat dezbrăcat, cu ochii acoperiţi. Atenţie la menţinerea temperaturii cutanate (risc de hipo- sau hipertermie), la menţinerea liberă a foselor nazale. Cel mai convenabil este ca fototerapia să fie asigurată în incubator. Este necesar un plus de lichide de 10-20%, care să compenseze pierderile insesizabile. Copilul va face „pauză" dacă trebuie alimentat sau pentru toaletă. Fototerapia se sistează la valori ale bilirubinei de 13 ± 0,7 mg/dl pentru nou născuţii la termen şi la 10,7 ± 1,2 mg/dl pentru prematuri. *Fototerapia este utilă doar în prima săptămână de viaţă.*

Exsanguinotransfuzia este indicată dacă nivelul bilirubinei creşte la nivele critice şi dacă fototerapia a rămas ineficientă.

Scopul utilizării acestei metode (mult mai laborioasă decât precedenta deoarece necesită o secţie de neonatologie bine utilată) este corectarea anemiei, oprirea procesului hemolitic prin îndepărtarea anticorpilor hemolizanţi de

TABEL 8.9. Indicaţiile tratamentului icterului neonatal precoce în funcţie de greutatea la naştere şi nivelul bilirubinei

Greutate la naştere	Icter debutat de 24-48 ore	Icter debutat de 49-72 ore	Icter debutat de peste 72 ore
< 1000 gr.	FT = 7-9 mg/dl EST = 11-12mg/dl	Idem	Idem
1000-1500 gr.	FT = 7-9 mg/dl EST = 12-15mg/dl	Idem	Idem
1500-2000 gr.	FT = 10-12mg/dl EST = 15-18mg/dl	Idem	Idem
2000-2500 gr.	FT = 13-15 mg/dl EST = 18-20mg/dl	Idem	Idem
> 2500 gr.	FT = 15 mg/dl EST ≥ 20 mg/dl	FT = 18mg/dl EST = 25-30mg/dl	FT = 20mg/dl EST ≥ 30mg/dl

FT: FOTOTERAPIE; EST: EXSANGUINOTRANSFUZIE

origine maternă şi a hematiilor fetale sensibilizate (înainte de hemoliză), creşterea cantităţii de bilirubină legată de albumină (prin oferirea valenţelor libere ale albuminei transfuzate) precum şi scăderea implicită a fracţiunii libere a bilirubinei, singura responsabilă de riscul icterului nuclear.

Indicaţia majoră o constituie un icter debutat precoce (înainte de 24 de ore de viaţă), cu bilirubină mai mare de 10-14 mg/dl, care evoluează la un prematur. Valori ale bilirubinei indirecte de 20 mg/dl în prima zi de viaţă constituie indicaţie absolută pentru EST. O valoare a bilirubinei peste 3,5 mg/dl în sângele din cordonul ombilical reprezintă de asemenea indicaţie pentru EST.

După EST se constată o nouă creştere a bilirubinei, ceea ce denotă o întoarcere rapidă a bilirubinei din ţesuturi în spaţiul intravascular.

Se utilizează sânge heparinat sau citratat, fiecare având avantaje sau dezavantaje pentru copil. Se preferă sânge proaspăt (sub 24 ore), grupa de sânge va fi compatibilă cu mama (Rh negativ) şi va fi izogrup în sistemul ABO (de obicei există coincidenţă mamă/copil, această coincidenţă fiind un factor favorizant al izoimunizării).

Volumul sângelui transfuzat este egal cu de două ori masa sanguină a noului născut. Se acceptă că volumul sângelui la nou născut este de 80 ml/kg. EST se practică cu 160 ml/kg. Ritmul schimbului este 10-20 ml/priză pentru un nou născut la termen şi de numai 5 ml pentru prematurul < 1500 g sau 10 ml pentru cel de 1500-2000 g. Acest volum mic (sub 20% din volumul circulant) nu impune un efort de adaptare din partea aparatului cardiovascular. Se realizează o reînnoire a hematiilor nou născutului, într-un procent de 87%. Este obligatorie monitorizarea temperaturii, a ritmului cardiac şi respirator. Cateterul ombilical (cea mai frecventă cale de abordare) va fi plasat în vena ombilicală, fără a depăşi limita cutanată a bontului ombilical (poziţia se va controla radiologic). Cateterul trebuie pensat în perioada în care nu se injectează sânge, existând pericolul emboliei gazoase (în timpul ţipătului)

Complicaţiile posibile sunt infecţiile, tulburările electrolitice, hemoragice, aritmiile. Există uneori necesitatea repetării EST, până la obţinerea unor valori nepericuloase ale bilirubinei.

Alte metode de tratament

Fenobarbitalul, în doză de 5-8 mg/kg/zi, induce creşterea enzimelor lizozomale, creşte astfel conjugarea bilirubinei şi excreţia acesteia, potenţează efectul fototerapiei. Este indicat in icterele hemolitice ca adjuvant, în ictèrele asociate cu alimentaţia la sân şi în icterul de tip 2 din sindromul Crigler-Najjar, fiind ineficient în tipul 1.

Se poate administra concomitent mamei şi copilului.

Dozele convenţionale de imunoglobulină pentru administrare i.v. (500 mg/kg, 3 zile succesiv) scad nivelele de bilirubină la copiii cu hemoliză izoimună. Se pare că blochează receptorii Fc ai celulelor reticuloendoteliale, care nu mai lizează hematiile fătului, „coafate" cu anticorpi de origine maternă.

Administrarea de imunoglobuline pentru administrare i.v. (IGIV) copiilor cu izoimunizare Rh scade remarcabil nevoia de EST şi reduce severitatea bolii în izoimunizarea ABO.

Inhibiţia producţiei de bilirubină – prin administrarea unei metaloporfirine sintetice cu acţiune competitivă şi de inhibiţie a hem-oxigenazei a fost propusă în tratamentul icterului neonatal.

Sn-mesoporphirina (Sn MP) este substanţa utilizată cu succes, inclusiv în sindromul Crigler-Najjar.

Naşterea înainte de termen, prin operaţie cezariană, evită trecerea suplimentară a anticorpilor de la mamă la făt.

Profilaxia izoimunizării Rh. Trebuie remarcat că, deşi este vizat copilul următor, metodele profilactice se adresează mamei. Se utilizează preparate de imunoglobulină anti D care au ca scop prevenirea sensibilizării Rh a indivizilor Rh negativi care au venit în contact cu hematii Rh pozitive. Acestea se indică după un accident transfuzional sau *în momentul primei naşteri* a unei femei dd având un făt D. Principiul este următorul: aportul pasiv de anticorpi anti D administraţi rapid după expunere la antigenul D suprimă răspunsul anticorpic activ al sistemului imun, manifestat prin distrugerea hematiilor purtătoare de antigen sensibilizant (respectiv hematii Rh pozitive).

Indicaţiile sunt următoarele:

1. Prima sarcină la termen al unei mame Rh negative, copilul fiind Rh pozitiv.

2. Avort sau sarcini ectopice, amniocenteză, biopsie placentară cu aceeaşi incompatibilitate de grup sanguin.

3. Accident transfuzional.

Incompatibilitatea ABO între mamă şi făt oferă o protecţie incompletă în cazul unei incompatibilităţi Rh concomitente. Momentul administrării imunoglobulinelor specifice Rh (D) este esenţial. La 72 de ore după naştere sau intervenţie chirurgicală, respectiv transfuzie, femeia primeşte 1 ml de imunoglobuline anti Rh (300 mg/ml). Această cantitate poate neutraliza un volum de 15 ml hematii Rh pozitive (pentru transfuziile incompatibile doza se va ajusta corespunzător). Este foarte important ca această administrare să aibă loc în maternitate, la prima sarcină. De când această profilaxie a intrat în rutină s-a remarcat o scădere vertiginoasă a cazurilor de izoimunizare Rh, boală care ar trebui să dispară la nivelul actual al cunoştinţelor, dacă s-ar aplica tot ce se ştie în acest domeniu.

2. Icterul hemolitic prin izoimunizare ABO.

Mecanismul izoimunizării este identic cu cel al izoimunizării Rh. Condiţia biologică necesară este ca mama să fie de grup O/I iar copilul de grup A/II, B/III, sau AB/IV. Deşi 20% dintre cupluri sunt incompatibile în sistemul ABO, izoimunizarea devine posibilă în numai 3% dintre cazuri.

Este vorba de o situaţie particulară. Femeile de grup O au anticorpi heteroimuni naturali (izohemaglutinine α şi β) rezultate din imunizare la anticorpi A-like şi B-like. Aceşti anticorpi naturali preexistă, dar sunt de tip IgM, au molecula mare şi nu traversează bariera placentară. Ei nu ajung la făt.

O femeie O/I se poate imuniza la antigenul hematiilor fetale (A, respectiv B, AB) în aceleaşi condiţii ca şi în izoimunizarea Rh (prin transfuzie feto-maternă). Rezultă anticorpi imuni anti-A (respectiv anti-B) care au moleculă mică (IgG), traversează placenta şi induc izoimunizarea fătului.

Izoimunizarea ABO apare mai rar decât este întrunită condiţia biologică de incompatibilitate, pentru că antigenele A şi B sunt slab dezvoltate la făt, nu toate femeile pot fabrica anticorpi imuni în condiţiile descrise (în titruri periculoase) iar diagnosticul este dificil. Trebuie cercetaţi anticorpii imuni anti-A (respectiv anti-B) la mamă. De remarcat faptul că boala poate apărea în 40-50% dintre cazuri la primul născut, iar diagnosticul este îngreunat şi de faptul că testul Coombs este adesea negativ. Clinic, se constată icter moderat, cu anemie moderată şi hepatosplenomegalie medie. Sferocitele (care depăşesc 15% din numărul de hematii), în asociere cu incompatibilitatea feto-maternă în sistemul ABO şi cu un titru de anticorpi imuni anti-A (anti-B) crescut la mamă, chiar în cazul unui test Coombs negativ, sunt sugestive pentru diagnostic.

S-a constatat că majoritatea nou născuţilor din aceste sarcini incompatibile au anticorpi anti-A, respectiv anti-B fixaţi pe hematiile fetale, dar un număr redus dintre aceştia fac boală hemolitică semnificativă, şi anume cei care au şi test Coombs pozitiv, ceea ce semnifică o concentraţie relativ ridicată de anticorpi, capabilă să pozitiveze această reacţie. Sferocitele semnalate în sângele periferic ridică probleme de diagnostic diferenţial cu sferocitoza ereditară, care se poate manifesta clinic chiar la această vârstă. Anamneza familială şi posibilitatea efectuării testului de autohemoliză cu glucoză tranşează diagnosticul. Tratamentul este identic cu al formei precedente, dar nu se cunosc metode profilactice. Diagnosticul prenatal nu este posibil iar provocarea unei naşteri premature nu este necesară. Nu există metode predictibile privind posibilitatea recurenţei izoimunizării ABO la sarcinile următoare.

3. Alte ictere hemolitice neonatale.

Cunoaşterea exactă a tuturor cazurilor de izoimunizare Rh încă din timpul sarcinii, ca şi aplicarea corectă a măsurilor de profilaxie cu imunoglobulina anti-D administrată mamei după prima naştere permit scăderea dramatică a cazurilor de anemie hemolitică izoimună în perioada de nou născut, până la dispariţia virtuală a cazurilor. Se vor evoca însă şi alte entităţi hemolitice cu expresie neonatală, cum ar fi microsferocitoza congenitală sau deficitul de G6PD eritrocitară. Se pare că tipul mediteraneean de deficit de G6PD (cel mai frecvent întâlnit în ţara noastră) nu generează valori ridicate ale bilirubinei indirecte dacă nu se asociază şi un sindrom Gilbert (demonstrat prin analiza ADN). Doar atunci când sunt prezente ambele anomalii genetice, bilirubina indirectă neonatală are valori crescute la cifre „de alarmă".

Icterul cu bilirubină indirectă produs prin scăderea clearance-ului bilirubinei

În condiţii patologice, această situaţie este întâlnită în deficitul congenital, determinat genetic, al enzimei uridin-difosfo-glucoronil transferază, al cărei locus pe cromozomi a fost recent identificat.

Boala Crigler-Najjar tip I (CN 1) este o afecţiune foarte rară, cu transmitere autozomal recesivă. Copiii care suferă de această entitate sunt, teoretic, privaţi complet de enzima UDPGT şi dezvoltă icter foarte sever cu bilirubină indirectă în primele zile de viaţă, cu risc major de icter nuclear. Valorile progresiv crescânde ale bilirubinei indirecte impun EST din prima săptămână de viaţă. Fenobarbitalul nu are nici o acţiune favorabilă. După depăşirea perioadei de nou născut, se recomandă fototerapie la domiciliu, timp de 10-12 ore pe zi. A mai fost sugerată ca soluţie terapeutică plasmafereza repetată, până la realizarea transplantului hepatic, care este singura soluţie terapeutică definitivă. Recent, se vorbeşte de efectul favorabil al transplantului de hepatocite umane, funcţia hepatică fiind normală în rest. Terapia genică va rezolva aceste cazuri în viitor.

Boala Crigler-Najjar tip 2 (CN 2), descrisă şi ca sindrom Arias, se transmite de asemenea recesiv, dar severitatea icterului este mai puţin importantă. Beneficiază de efectul tratamentului cu fenobarbital, prin aceasta deosebindu-se remarcabil de forma precedentă, ca şi prin evoluţia mai blândă care permite supravieţuirea fără risc major de afectare neurologică.

Boala Gilbert se poate transmite autozomal dominant sau recesiv şi recent a fost inclusă în rândul bolilor cu deficit de UDPGT (una din cele 6 variante posibile). Boala se poate manifesta atât la homozigoţi cât şi la heterozigoţi, dar de obicei diagnosticul este pus abia la vârsta şcolară. Diagnosticul se precizează prin metode moleculare (ADN). Copiii dublu heterozigoţi pentru boală Gilbert şi deficit de G6PD au risc foarte mare de hiperbilirubinemie neonatală.

Galactozemia, tirozinemia şi hipotiroidismul sunt, de asemenea, cauze de hiperbilirubinemie indirectă în perioada de nou născut.

Ictere neonatale cu bilirubină directă (colestaza neonatală)

Natura heterogenă a colestazei neonatale (hiperbilirubinemia conjugată) presupune eforturi pentru evaluare şi tratament. Majoritatea cazurilor pot fi încadrate în una din următoarele 3 entităţi principale: sindromul hepatitei

neonatale, atrezia biliară extrahepatică şi colangiopatia obstructivă idiopatică a sugarului.

Există o imaturitate excretorie hepatică la nou născut (comparabilă cu imaturitatea glucuronoconjugării), la care se adaugă unele infecţii virale (TORCH) transmise transplacentar, boli metabolice sau insulte toxice, toate având ca răspuns stereotip colestaza neonatală. Toate aceste eventualităţi contribuie la posibilitatea ca nou născutul să fie un candidat pentru colestază. Infecţia sistemică cu *Escherichia coli* se asociază, de asemenea, cu colestaza infecţioasă. Homozigoţii pentru deficitul de α_1 antitripsină şi fibroza chistică pot să dezvolte de asemenea colestază neonatală. În tabelul 8.10. sunt prezentate principalele variante etiologice ale colestazei neonatale.

Colestaza neonatală se datoreşte atreziei biliare extrahepatice (ABE) sau hepatitei neonatale, în 70-80% dintre cazuri.

Termenul de hepatită neonatală creează confuzie. Ar trebui făcută distincţia între hepatita la nou născut (care apare în cursul infecţiilor din complexul TORCH şi care acoperă un număr mic de cazuri) şi hepatita neonatală ca entitate separată, care presupune un proces idiopatic şi care acoperă un procent ridicat de cazuri. Recent, s-a demonstrat că nu aparţine acestui grup colestaza din deficitul congenital de α_1 antitripsină.

Alături de ABE, aceasta a fost inclusă în noţiunea foarte modernă de colangiopatie obstructivă a sugarului, care îşi propune să adune toate colestazele neonatale într-o entitate unică, fără demarcaţie netă între diferitele variante. Această teorie presupune că prima insultă este o inflamaţie care ar putea fi situată la orice nivel al tractului hepatobiliar, iar ceea ce se diagnostichează la un moment dat este unul din stadiile bolii, stadiul inflamator (hepatita neonatală) sau stadiul sechelar (ABE). Se acceptă ideea unei hepatite atreziante, care ar debuta intrauterin şi care evoluează, în unele cazuri, cu ABE.

Argumentele acestei teorii nu sunt general acceptate. Ca şi contraargumente, se citează cazuri de hepatită neonatală care au evoluat ulterior ca ABE precum şi raritatea asocierii ABE cu alte malformaţii. În accepţia acestei teorii, ABE nici nu este o malformaţie adevărată, ci doar sechela postnatală a unei hepatite atreziante debutate intrauterin. Insulta iniţială (cauza) precum şi treptele evoluţiei ei rămân incomplet definite. Deşi nu s-a identificat un agent specific viral, unele modele experimentale aduc în discuţie posibila intervenţie a unei infecţii cu reovirus tip 3. S-au demonstrat depozite de imunoglobuline în 33% din 128 de cazuri de ABE, ceea ce sugerează intervenţia unui mecanism imunologic, singur sau în conjuncţie cu o injurie indusă viral, care perpetuează inflamaţia şi fibroza.

Sindromul Alagille (displazia arteriohepatică) este o altă entitate inclusă în acest grup. Se caracterizează prin prezenţa unui număr mic de canalicule biliare interlobulare (care realizează clinic sindrom colestatic), asociat cu facies particular, defecte vertebrale (hemivertebre, vertebre în fluture), anomalii cardiovasculare (stenoza arterială pulmonară periferică), statura mică, embriotoxon (opacitate inelară corneeană congenitală, în jurul irisului).

Tabel 8.10. Cauzele de colestază neonatală (după Balisteri,1985, modificat)

I. Anomalii anatomice
- A. Extrahepatice:
  - ABE;
  - hipoplazie biliară;
  - chist de coledoc;
  - dopuri de mucus.
- B. Intrahepatice:
  - hepatita neonatală idiopatică;
  - colestaza intrahepatică:
    - sindrom Alagille (displazie arteriohepatică);
    - boala Byer (colestaza intrahepatică severă cu boală hepatocelulară progresivă);
    - boala Aagenaes (colestaza ereditară cu limfedem);
    - colestaza familială benignă;
    - fibroza hepatică congenitală;
    - boala Caroli (dilataţie chistică a canaliculelor intrahepatice).

II. Boli metabolice
- Tirozinemie;
- Boli ale metabolismului lipidic:
  - boala Wolman;
  - boala Niemann-Pick;
  - boala Gaucher.
- Boli ale metabolismului glucidic:
  - galactozemie;
  - fructozemie;
  - glicogenoza IV.
- Alte cauze:
  - deficit de α_1 antitripsină;
  - fibroza chistică.

III. Hepatite (infecţii transmise transplacentar):
- CMV;
- Hepatita cu AgHBs;
- Rubeola;
- Herpes;
- Coxsakie;
- Echo;
- Toxoplasmoză;
- Sifilis;
- Tuberculoză;
- Listerioză.

IV. Cauze toxice:
- Sepsis cu posibilă endotoxemie (infecţie urinară, gastroenterite);
- Colestaza asociată cu nutriţie parenterală.

V. Boli genetice:
- Sindromul Down.

VI. Diverse:
- Histiocitoza X;
- Şoc;
- Obstrucţie intestinală;
- *Bile-plug syndrome* (sindromul de „bilă groasă").

Hipoplazia căilor biliare intrahepatice semnifică de fapt scăderea numărului de canale interlobulare, în ciuda unor dimensiuni normale ale ramurilor venei porte şi ale arterei hepatice. Este greu de spus dacă este vorba de absenţa congenitală, insuficienţa de formare sau dispariţia progresivă a canalelor biliare iniţial formate normal. S-a sugerat că virusul citomegalic poate produce colangita obliterativă, precursoare a disfuncţiei hepatice asociată cu sărăcia intrahepatică a canaliculelor biliare.

Manifestări clinice. Toate sindroamele colestatice se prezintă clinic cu un tablou uniform, dominat de icter colestatic, hepatomegalie, urini hipercrome şi scaune acolice. Se asociază frecvent sindrom hemoragic (în hepatita neonatală, deficitul de α_1 antitripsină şi fibroza chistică).

Câteva nuanţări sunt necesare. Pledează pentru hepatita neonatală disfuncţia hepatică iniţială, prezenţa tulburărilor de coagulare prin insuficienţă hepato-celulară, alternanţa de scaune acolice cu scaune normal colorate (acest semn exclude formal posibila ABE). Icterul variabil în cursul evoluţiei, cu accentuări şi ameliorări spontane, pledează de asemenea pentru acest diagnostic.

Pentru ABE pledează existenţa unui „interval liber" de 2-3 săptămâni (neobligatoriu). Icterul colestatic este progresiv, iar scaunele devenite acolice nu alternează cu scaune normal colorate. Icterul capătă nuanţă verdinică. Starea generală se menţine multă vreme satisfăcătoare, în schimb copilul se atrepsiază progresiv şi istoria naturală conduce la instalarea cirozei biliare peste vârsta de 4 luni (ascită, circulaţie colaterală, alte semne de hipertensiune portală).

Examene paraclinice. Evaluarea paraclinică a unui icter colestatic presupune cercetarea hemoleucogramei şi a numărului de trombocite, determinarea bilirubinei totale şi a celor două fracţiuni ale bilirubinemiei (colestaza se declară dacă procentul de bilirubină directă depăşeşte 20% din cantitatea de bilirubină), cercetarea pigmenţilor biliari în urină (absenţi în icterele cu hiperbilirubinemie indirectă). Pentru cercetarea etiologiei se recomandă culturi din sânge, urină, LCR, demonstrarea prezenţei reactanţilor de fază acută (VSH, proteina C reactivă), care sunt pozitivi în infecţii bacteriene sistemice, examen serologic pentru cercetarea anticorpilor complexului TORCH, AgHBs, lues, testul sudorii, fenotipul pentru α_1 antitripsină, ecografie hepatică, scintigrafie hepato-biliară cu acid imidoacetic şi biopsie hepatică (permite un diagnostic corect în 90-95% dintre cazuri, dacă dispunem de un medic anatomopatolog experimentat).

Se mai recomandă obţinerea de suc duodenal (care, dacă conţine bilă, exclude formal ABE), cercetarea corpilor reducători în urină sau a galactozo-1-fosfat dehidrogenazei în hematii pentru excluderea galactozemiei congenitale. Stabilirea etiologiei colestazei neonatale este imperioasă, deoarece icterul cu bilirubină conjugată crescută nu este niciodată benign. În cazurile foarte delicate se practică laparotomie exploratorie şi colangiografie intraoperatorie.

Anatomie patologică. Hepatita neonatală se caracterizează prin afectare hepatocelulară asociată cu infiltrat cu celule inflamatorii şi necroză focală hepatocelulară. De obicei, canaliculele biliare nu au anomalii. Există celule hepatice multinucleate, dar ele nu au specificitate etiologică şi semnificaţia lor a fost supraestimată în susţinerea acestui diagnostic. ABE se caracterizează prin fibroză portală sau perilobulară, dopuri de mucus în căile biliare şi proliferarea canaliculelor biliare, considerată evasipatognomonică. După vârsta de 4 luni, se dezvoltă tabloul cirozei biliare.

Tratamentul colestazei neonatale. Tratamentul hepatitei neonatale este suportiv şi simptomatic. Foarte controversat este tratamentul cu prednison, care în opinia unor autori ameliorează fluxul biliar (ca şi fenobarbitalul). Administrarea parenterală de vitamina K pare a avea efecte reduse. Cum riscul major al bolnavului este malabsorbţia şi malnutriţia, se recomandă alimentaţia cu produse dietetice care conţin MCT, lipide vegetale şi uşor supliment de calorii. Pentru scăderea pruritului, trebuie crescută conversia colesterolului în acizi biliari, urmărind ca aceştia să fie eliminaţi în intestin (existenţa căilor biliare este obligatorie). Acest deziderat este obţinut prin fenobarbital şi colistiramină.

Tratamentul chirurgical este singura variantă pentru ABE. El presupune un diagnostic fără echivoc, intervenţie între 2-3 luni de viaţă, „anatomie favorabilă" (căi biliare dilatate, cu legătură cu canaliculele intrahepatice, care să poată fi anastomozate la tubul digestiv). Aceste condiţii sunt împlinite de sub 20% dintre cazuri.

Intervenţia cea mai fiabilă este tehnica Kasai, hepato-portoenterostomie (abuşarea unui fragment hepatic la intestin, cu speranţa obţinerii postoperatorii a unui flux biliar). Rezultatul favorabil depinde de vârsta la care s-a practicat intervenţia (sub 3 luni, oricum înaintea instalării cirozei biliare), de coexistenţa unor afectări intrahepatice ale canaliculelor biliare, de persistenţa ipoteticului agent etiologic reovirus tip 3, de intervenţia unui mecanism imun şi de apariţia eventualelor complicaţii postoperatorii (colangita bacteriană este cea mai de temut şi se manifestă cu febră, reapariţia icterului şi leucocitoză). Deoarece succesul terapeutic depinde de un mare număr de variabile, care restrâng mult rezultatele favorabile, în special pentru o perioadă mai lungă de timp, se vor concepe noi soluţii de tratament.

Transplantul hepatic a devenit o alternativă terapeutică. 50-75% dintre cazurile cu indicaţie pentru această terapie sunt ABE. Se semnalează rezultate pozitive în 60-70% dintre cazuri, dacă există o bună pregătire pre-, intra- şi postoperatorie (cu ciclosporină). Ciroza biliară constituie o indicaţie, şi nu o contraindicaţie pentru transplant. Această variantă terapeutică a fost propusă pentru prima dată în SUA şi în anul 1990 se practicau 350 intervenţii

pe an; primele cazuri pediatrice au fost raportate în anul 1980. Problema donatorilor rămâne dintre cele mai delicate.

PROBLEME HEMATOLOGICE

Valoarea normală a Hb la naştere este situată între 13,7 şi 20 g/dl cu o valoare medie de 16,8 g/dl.

Anemia, care la nou născut este definită prin valoarea Hb < 11 g/dl şi a hematocritului < 40% poate surveni, ca şi la alte vârste, fie prin pierderi de sânge, fie prin procese hemolitice şi, mai rar, prin defecte de sinteză medulară. Etiologia pierderilor are unele particularităţi în perioada neonatală. Ele pot fi, în primul rând, de cauză obstetricală (*placenta praevia, abruptio placentae,* incizia placentei cu ocazia operaţiei cezariene, hematom retroplacentar, varice uterine rupte sau sângerare la nivelul cordonului ombilical – prea scurt, rupt). În mod normal, la naştere 1/2 din sângele placentei este transferat nou născutului în primul minut după expulzie, dacă ligatura cordonului ombilical nu s-a făcut imediat. Aceşti copii pot avea un volum de sânge şi respectiv de hematii cu 61% mai mare decât cei cărora li s-a secţionat precoce cordonul ombilical.

Sângerarea feto-maternă este rară, favorizată de malformaţii placentare (corioangiom, coriocarcinom) sau procedee obstetricale agresive (versiune uterină). Diagnosticul poate fi confirmat de testul Kleihauer-Betke, care pune în evidenţă hematiile fetale în circulaţia maternă; mai rar, sângele fătului „se pierde" prin sângerare fetoplacentară sau transfuzie între doi gemeni (diferenţa de Hb între copii poate fi de 3,5 g/dl).

Un alt grup de tulburări rezultă din sângerarea masivă în perioada neonatală, apărută în cadrul unor sindroame hemoragice sau secundare traumatismului obstetrical, dintre care notorii sunt sângerările intracraniene (hemoragie meningocerebrală), dar şi cefalhematomul uriaş (*caput succedaneum*), ruptura traumatică de ficat şi splină, hematom retroperitoneal, hemoragie pulmonară, sângerare masivă la nivelul cordonului ombilical (incorect ligaturat), de obicei iatrogenă şi ascunsă cu grijă. Recoltările repetate de sânge pentru examene de laborator conduc la anemie, în special la prematurii mici, internaţi în NICU.

Examenele de laborator evidenţiază anemie (scăderea Hb < 11 g%, scăderea hematocritului < 40%) şi iniţial, număr normal de reticulocite (anemie posthemoragică). Creşterea bilirubinei indirecte este tipică în anemiile hemolitice sau în perioada de resorbţie a hematoamelor interne mari. Reticulocitele sunt crescute în pierderile cronice de sânge (rare la această vârstă) şi în procesele hemolitice şi sunt scăzute în anemia prin defect de producţie medulară sau prin infecţie. Ecografia transfontanelară şi abdominală completează examenul copilului. Procesele hemolitice (sindromul ictero-anemic neonatal) vor fi investigate conform uzanţelor.

Indicaţia de transfuzie este diferenţiată pentru prematuri sau normoponderali, în funcţie de starea clinică şi alte semne asociate. Orice nou născut care a pierdut > 10% din volumul sanguin în decurs de 72 de ore şi are semne de şoc necesită transfuzie. Copiii cu aceeaşi anamneză, dar echilibraţi cardiovascular nu necesită obligatoriu transfuzie. Orice copil cu detresă respiratorie, care are Hb < 8 g/dl şi hematocrit < 25%, cu tahicardie > 180/min în ultimele 24 de ore şi tahipnee de 80/min are indicaţie de transfuzie.

Înlocuirea sângelui pierdut se va face cu sânge total. Ştiind că volumul sângelui circulant la nou născut este de 80 ml/kg, se recomandă 15-20 ml/kg. Cantităţile mai mari necesită administrarea în două prize. În caz de şoc posthemoragic se pot transfuza 10-20 ml/kg/oră, cu condiţia monitorizării funcţiilor vitale (presiunea arterială şi presiunea venoasă centrală). Atenţie la hipoglicemie şi hipocalcemie, care pot surveni la perfuzarea unor cantităţi mari de sânge, într-un interval scurt. Răspândirea şi semnificaţia gravă a virusurilor transmise transfuzional impun măsuri drastice de securizare a sângelui transfuzat şi limitarea transfuziilor la situaţiile în care indicaţia este absolută.

Policitemia din perioada neonatală este definită ca o creştere a hematocritului la > 63% la 2 ore după naştere. În mod normal, nou născutul la termen are un hematocrit de 60% la 2 ore după naştere; acesta scade progresiv la 52% la vârsta de 18 ore. Creşterea hematocritului se asociază cu hipervâscozitate (relaţia este lineară), care poate fi agravată de hipoxie şi acidoză. Creşte astfel posibilitatea trombozelor. Următoarele circumstanţe etiologice se însoţesc de policitemie: naştere postmatură, pensarea tardivă a cordonului ombilical, transfuzie materno-fetală, transfuzie între gemeni („geamănul transfuzat"), toate cazurile de insuficienţă placentară (hipoxia cronică intrauterină stimulează excesiv eritropoeza fetală), copii din mame diabetice, hiperplazia corticosuprarenală congenitală, tireotoxicoza neonatală, tratamentul mamei cu propranolol, stările de deshidratare.

Tabloul clinic poate să nu fie specific, deşi cianoza, tahipneea, insuficienţa cardiacă, trombozele cerebrale sau renale (hematurie, oligurie) sunt sugestive. Hipoglicemia şi hipocalcemia sunt frecvent asociate. Oricărui nou născut cu aspect pletoric şi care îndeplineşte condiţiile etiologice amintite i se va determina hematocritul. Dacă valoarea hematocritului venos este mai mare de 65%, se impune tratament. Copiii asimptomatici vor fi urmăriţi şi vor primi eventual un supliment de lichide parenteral. Unii autori supun aceşti nou născuţi unei exsanguinotransfuzii parţiale cu soluţii de albumină 5%.

Trombocitopenia neonatală este definită ca o scădere a numărului de trombocite < 150000/mm^3. Ca şi la alte vârste, această scădere se realizează fie prin consum crescut (anticorpi antitrombocitari, coagulopatie de consum, factori mecanici), fie prin tulburări de

producție medulară (rar). O reducere a numărului de trombocite între 50-100.000/mm^3 nu necesită intervenție urgentă, în contrast cu trombocitopeniile mai mici de 50.000/mm^3, care trebuie urgent rezolvate terapeutic.

Trombocitopenia de consum este întâlnită obișnuit în secțiile de terapie intensivă pentru nou născuți (NICU).

Etiologie

1. Trombocitopenia prin scăderea duratei de supraviețuire a trombocitelor survine în afecțiunile imune care evoluează la mamă (LES, trombocitopenie autoimună). Anticorpii de origine maternă traversează membrana placentară și se fixează pe trombocitele copilului, grăbind distrucția acestora. Anamneza mamei este esențială în susținerea diagnosticului. Administrarea de steroizi mamei, cu 10-14 zile înainte de naștere, pare să prevină o scădere periculoasă a numărului de trombocite la nou născut. *Trombocitopenia alloimună* prin anticorpi HPA (1-8), deși rară (1/5000) poate provoca hemoragie fetală intrauterină severă. Principiul imunizării fătului seamănă cu modelul mai bine cunoscut de izoimunizare Rh. Accidentul are loc dacă o mamă HPA-1a negativă are un făt HPA-1a pozitiv (1/5000 nașteri). Formarea anticorpilor anti HPA-1a depinde de mai mulți factori, inclusiv de coincidența cu antigenele de histocompatibilitate HLA tip DR3. Aceștia, formați în organismul matern, traversează placenta și distrug trombocitele fătului încă din timpul vieții intrauterine. Incidentul imunologic nu survine la toate sarcinile incompatibile în sistemul HPA al antigenelor trombocitare, iar demonstrarea anticorpilor antitrombocitari presupune tehnici imunologice și, mai sigure, moleculare, foarte sofisticate. În mod caracteristic, numărul trombocitelor este normal la mamă iar trombocitopenia va fi mai severă la următorul născut.

2. Trombocitopenia de consum include [illegible] coagulare intravasculară diseminată (CID), [illegible] mari (sindrom Kassabach-Merritt) (fig. 8.10.) sau EUN. Asocierea trombocitopeniei persistente cu EUN este notorie, are evoluție prelungită și constituie un element de gravitate.

3. Acțiunea toxică distructivă directă a infecțiilor virale și bacteriene din infecțiile sistemice neonatale (icter, hepatosplenomegalie) se soldează cu trombocitopenie severă care necesită tratamentul bolii de bază. Între medicamentele administrate mamei, aspirina este reputată a favoriza sângerări neonatale, prin afectarea agregării plachetare.

4. Trombocitopenia asociată izoimunizării Rh.

5. Trombocitopenia post EST sau transfuzie cu sânge mai vechi de 24 de ore, în care se știe că trombocitele nu supraviețuiesc.

6. Scăderea producției de trombocite (hipoplazie megacariocitară congenitală, sindromul trombocitopenie – absența radiusului, leucemie congenitală sau histiocitoză, sindrom Wiskott-Aldrich).

Tratament. Trombocitopenia < 50.000/mmc *asociată cu sângerări* constituie indicație pentru transfuzie de masă trombocitară. Administrarea profilactică (la nou născutul fără sângerări) rămâne controversată, dar poate fi recomandată în sepsis, EUN, CID. Concentratul de trombocite conține într-o unitate 5 x 10^{10} trombocite în 50 ml și o doză de 0,1 u/kg (10 ml/kg din concentrat) crește numărul trombocitelor la 50.000/mmc. Trebuie cercetată compatibilitatea directă între sângele bolnavului și al donatorului, după ce se confirmă coincidența de grupă sanguină în sistemul AB0 și Rh. Probleme particulare apar în transfuzia de trombocite pentru trombocitopenia prin izoimunizare alloimună. *Nu se*

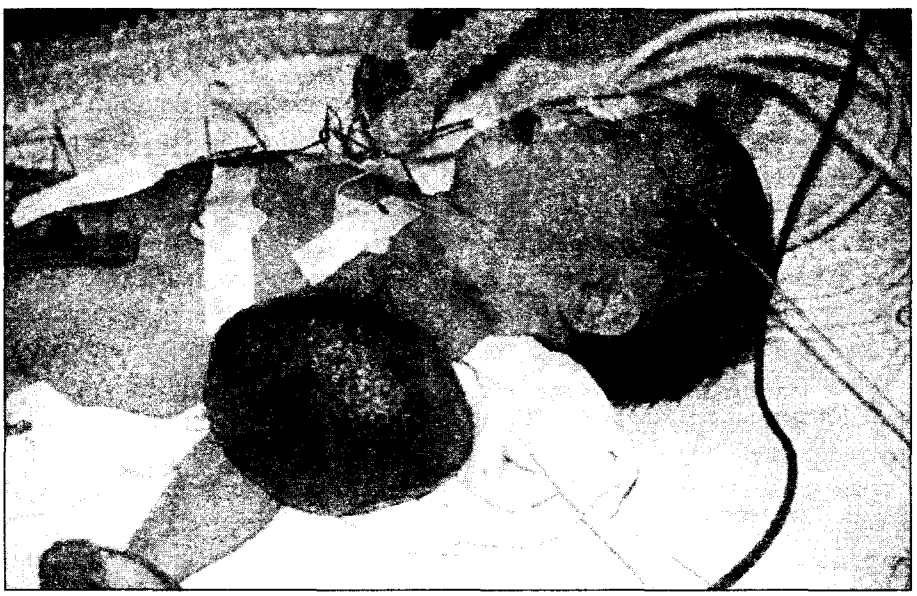


Fig. 8.10. Sindrom Kassabach-Merritt. Hemangiom tuberos gigant la un nou născut cu trombocitopenie de consum. Tablou clinic.

perfuzează masă trombocitară în artere sau vena ombilicală, existând mare risc de tromboză. Se utilizează masă trombocitară proaspătă, care trebuie repetată la nevoie la interval de 4-5 zile (durata medie de supravieţuire a trombocitelor transfuzate). Sângele se recoltează de la donatori obişnuiţi, cu o singură excepţie în cazul trombocitopeniei autoimune, când se preferă recoltarea de sânge de la mama copilului – care are în mod sigur trombocite HPA-1a negative – şi, după spălarea şi resuspendarea lor (pentru a evita accidentele imunologice), se infuzează nou născutului cu trombocitopenie < 20.000/mm^3 care sângerează postnatal.

Administrarea de IGIV (gamaglobuline pentru perfuzie i.v.) în doză de 400 mg/kg între zilele 2 şi 5 are efect terapeutic remarcabil în trombocitopenia severă neonatală de cauză imună. În aceleaşi eventualităţi, plus sindromul Kassabach-Merritt, s-a pledat pentru corticoterapie orală, 2 mg/kg/zi, deşi beneficiul acestei terapii este discutabil.

În cazuri selecţionate de CID sau sepsis se discută oportunitatea EST.

Trombocitopeniile imune prin anticorpi materni transmişi transplacentar sunt autolimitate la vârsta de 4-6 săptămâni, când anticorpii de origine maternă se „epuizează".

Sindromul hemoragic

Etiologie. Perioada neonatală este momentul în care pot apărea sângerări anormale care să conducă la diagnosticul oricăreia dintre *tulburările congenitale ale coagulării* (întâlnite rar în practica secreţiilor de nou născut). Se vor avea în vedere hemofiliile, disfibrinemiile congenitale, deficienţa congenitală a factorilor dependenţi de vitamina K. Boala von Willebrand nu este responsabilă, de regulă, de sângerări la nou născut. În context de infecţie sistemică, se va exclude şi CID (contemporană cu EUN, tromboza venei renale). Disfuncţia celulară hepatică şi deficienţa tranzitorie de factori de coagulare dependenţi de vitamina K (hipovitaminoza K neonatală, vechea denumire de boală hemoragică a nou născutului) constituie cauze de sângerare neonatală. Factorii coagulării dependenţi în sinteză de prezenţa vitaminei K (factorii II, VII, IX, X) pot fi deficienţi la nou născuţii alimentaţi exclusiv natural în primele 3 zile de viaţă, deoarece colonizarea intestinului cu floră microbiană (care participă la sinteza vitaminei K endogene) are loc mai tardiv la această categorie de copii. Spre deosebire de alte vitamine liposolubile, la naştere nu există nici un fel de rezerve de vitamină K, astfel că neglijarea administrării profilactice se poate solda cu sindrom hemoragic (tranzitor). Altă împrejurare care favorizează acest tip de sângerări o constituie alimentaţia parenterală a prematurilor cu greutate foarte mică la naştere şi antibioterapia prelungită cu antibiotice cu spectru larg. O situaţie particulară se realizează atunci când mama primeşte tratament cronic cu anticonvulsivante (fenitoin, fenobarbital), medicamente care inhibă sinteza factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K. Aceste mame trebuie să primească vitamina K înainte de declanşarea travaliului.

Diagnosticul se susţine după ce au fost colectate date sugestive de anamneză (vezi etiologia) şi după un minim de examene de laborator, care vor fi recomandate în funcţie de starea clinică a nou născutului. Nou născutul cu aspect „sănătos" care prezintă sângerare suferă, cel mai probabil, de deficienţă tranzitorie a vitaminei K (primele 3 zile de viaţă) sau are trombocitopenie imună (vezi subcapitolul anterior). Manifestarea clinică cea mai frecventă este sângerarea bontului ombilical sau sângerarea gastrointestinală (*melena neonatorum*). În această eventualitate, melena adevărată va fi distinsă de *melena spuria* (eliminarea digestivă a sângelui matern înghiţit în cursul delivrenţei) (test Apt). Se mai notează echimoze şi agravarea inexplicabilă a unei hemoragii meningocerebrale neexpectate.

Examenele de laborator. Investigarea minimală a sindromului hemoragic neonatal impune efectuarea unei hemoleucograme complete (pentru excluderea unei anemii posthemoragice asociate), numărătoarea de trombocite (150000-400000/mm^3), determinarea timpului de protrombină (PT) care are valoare de 14-20 secunde şi a timpului parţial de tromboplastină (PTT) (30-45 sec. la nou născutul la termen, 35-55 sec. la prematur). Se poate asocia determinarea fibrinogenului (150-300 mg/dl). Valorile prezentate se înregistrează după administrarea profilactică de vitamina K. Prematurii au valori mai prelungite ale PT şi PTT decât nou născuţii la termen. Timpul de sângerare poate evalua funcţia plachetară şi semnalează eventual boala von Willebrand cu expresie neonatală. Tipică pentru diagnosticul de boală hemoragică a nou născutului este prelungirea PT şi PTT.

Tratament. Tratarea unui nou născut *fără sângerări clinice* dar cu anomalii ale testelor de coagulare suscită controverse. Se obişnuieşte ca prematurii bolnavi, cu greutate mai mică de 1500 g, să primească plasmă proaspătă în cantitate de 10 ml/kg ca tratament de substituţie, dacă PT şi PTT au valori duble faţă de normalul vârstei.

Profilaxia deficitului tranzitor neonatal de vitamina K se face cu vitamina K, pe cale i.m. (i.v.) în doză de 0,5-1 mg, doză care se poate repeta săptămânal, dacă există condiţii particulare. Administrarea profilactică a vitaminei K tuturor nou născuţilor pentru a evita acest tip de sângerări este discutabilă, în opinia multor neonatologi.

Tratamentul bolii hemoragice neonatale cu *manifestări clinice* se face cu vitamina K, 1 mg (i.m./i.v.). Dacă după 6 ore nu s-au obţinut ameliorările scontate (disfuncţie hepatică concomitentă), se poate adăuga plasmă proaspătă 10 mg/kg. Aceeaşi schemă terapeutică se poate aplica şi nou născuţilor din mame cu epilepsie tratată, care sângerează neonatal.

Boala hemoragică cu manifestări tardive este o formă clinică particulară a precedentei, rară şi nu uşor de diagnosticat. Examenele de laborator sunt modificate la fel ca în forma precedentă; anomaliile au la origine deficitul de vitamină K. Sunt posibil afectaţi sugarii în vârstă de 4-12 săptămâni, alimentaţi exclusiv natural, cei trataţi prelungit cu antibiotice cu spectru larg, cu sindroame de malabsorbţie sau fibroză chistică (malabsorbţie de vitamina K liposolubilă în condiţiile deficienţei de fermenţi pancreatici).

Stările de hipercoagulabilitate la nou născut (trombofiliile)

Deficitul fiziologic al factorilor procoagulanţi şi anticoagulanţi caracteristic perioadei neonatale determină un echilibru precar între fenomenele trombotice şi cele hemoragice la această vârstă. Nou născutul este în mod particular ameninţat de apariţia trombozelor, mai frecvent decât în alte etape ale copilăriei, mai ales dacă se adaugă un important factor de risc şi anume cateterele intravenoase sau intraarteriale. Cu cât gradul de prematuritate a copilului este mai mare, cu atât aceste riscuri sunt majorate. În mod aparent paradoxal, după perioada de nou născut, sugarii şi copiii dezvoltă mai rar fenomene trombotice, chiar dacă sunt purtătorii unui deficit congenital dobândit genetic al proteinelor antitrombotice.

Activarea şi generarea trombinei, aflată la originea trombozelor, sunt controlate prin substanţe cu acţiune inhibitorie care intervin direct sau indirect. Între *inhibitorii direcţi* ai trombinei se pot cita antitrombina III (AT III), heparinocofactor II (HG II) şi alfa 2 macroglobulina. Concentraţia de AT III la naştere reprezintă doar 50% din valoarea adultului. *Inhibitorii indirecţi ai trombinei* sunt reprezentaţi de sistemul proteinelor C şi S, ambele fiind glicoproteine plasmatice sintetizate de ficat, vitamina K-dependente. Aceste proteine formează un complex, care după activare acţionează asupra factorilor coagulanţi Va şi VIIIa, cărora le suprimă activitatea, contribuind astfel la sistarea fenomenelor trombotice. Există o mutaţie genetică a factorului V (înlocuirea glutaminei cu arginina la aminoacidul 506), cunoscută sub numele de mutaţie Leiden şi care este responsabilă de o variantă fenotipică cunoscută şi sub numele de rezistenţă la proteina C activată (APC). Acest defect este relativ frecvent întâlnit (la 3-5% din populaţia generală) şi majorează riscul de tromboze de 5-10 ori.

Stările de hipercoagulabilitate au început să fie diagnosticate tot mai mult şi în perioada de nou născut, pe măsură ce noile cunoştinţe referitoare la posibila deficienţă a proteinelor antitrombotice în perioada de nou născut s-au generalizat. Descoperirea proteinelor antitrombotice generatoare de trombofilie în perioada neonatală este de dată relativ recentă, iar determinarea lor necesită un laborator foarte bine utilat, costul identificării fiind foarte ridicat. Astfel, proteina C a fost descoperită în anul 1976, iar rezistenţa la APC în anul 1993.

Tendinţa crescută de a dezvolta fenomene trombotice este întâlnită în deficitul congenital de proteină C, proteină S, în rezistenţa la APC (mutaţia Leiden a factorului V), deficite de antitrombină III. Transmiterea acestor deficite congenitale se face autozomal dominant (Tabel 8.11.).

Diagnosticul acestor deficite congenitale este stabilit cu dificultate la nou născut, deoarece acesta are în mod fiziologic nivele scăzute de proteină C şi proteină S (ambele sintetizate hepatic, sub dependenţă de vitamina K). Cantitatea de antitrombină III este şi ea scăzută în mod fiziologic la nou născut. Anticorpii antifosfolipidici transmişi transplacentar de la mama care suferă de lupus eritematos sistemic constituie factori suplimentari care favorizează declanşarea fenomenelor trombotice la nou născut. Deficitul proteinelor antitrombotice poate fi datorat şi unor cauze dobândite, cum ar fi CID asociat şocului septic sau insuficienţei hepatice.

Dintre cauzele predispozante, adesea asociate, se semnalează utilizarea cateterelor venoase centrale, coagularea intravasculară diseminată, cateterismul intervenţional sau numai cateterismul pentru diagnosticul bolilor congenitale de cord din perioada de nou născut, asfixia, policitemia, diabetul matern, detresa respiratorie neonatală, prematuritatea, sepsis-ul.

S-a constatat că, pentru apariţia fenomenelor trombotice la nou născut, factorii de risc se asociază de obicei cu o tulburare genetică a proteinelor antitrombotice.

Manifestările clinice pot fi variate. Purpura fulminans neonatală de cauză neinfecţioasă este una dintrre cele mai dramatice situaţii clinice (fig. 8.11., fig. 8.12). Se mai pot cita trombozele venoase, tromboze arteriale (ischemia unui membru cu scăderea temperaturii locale, dispariţia pulsului, cianoză şi apoi necroză ischemică), tromboza venelor renale (hematurie, oligo/anurie, edeme progresive, trombocitopenie, retenţie azotată, hipertensiune arterială), tromboza sinusurilor venoase sagitale (comă, convulsii, hemiplegie), tromboza aortică sau a unei aorte mari a unui membru. Sediul trombozelor arteriale poate fi precizat prin ultrasonografie Doppler.

Purpura fulminans neonatală a fost raportată la homozigoţii pentru deficitul congenital de proteina C sau S şi la heterozigoţii pentru rezistenţa la APC.

Diagnosticul de laborator presupune investigarea extensivă a coagulării, dintre care numărătoarea de trombocite, timpul parţial de tromboplastină, fibrinogenul şi dimerii de fibrină sunt obligatorii. Diagnosticul etiologic al stărilor de hipercoagulabilitate la nou născut întâmpină serioase dificultăţi din cauza interpretării dificile a rezultatelor obţinute în laboratoare de hematologie de mare performanţă. Este greu să se facă distincţia între scăderea fiziologică a proteinelor antitrombotice, caracteristică

Tabel 8.11. Valori de referinţă ale factorilor de hemostază.
Tablou sinoptic privind dinamica parametrilor hemostazei în copilărie (după Margit Serban şi Schramm W., 2001).

Test	Factori hemostază	Vârstă		
		0-7 zile	8 zile – 6 luni	peste 6 luni
Teste screening	Nr. trombocite	100.000-450.000 /mm^3		
	TQ (INR, %)	2,3-1 (30-100)	1,25-0,9 (70-120)	
	TPTA (sec.)	30-52	30-48	30-42
Teste de hemostază primară	Reacţie (%)	70-100		
	Agregare (ristocetin, colagen %)	peste 70	70-100	
Teste de coagulare	vWF	0,9-2,4 (F>Ag)	0,6-1,5 (F= Ag)	
	II, VII, IX, X, XI, XII, XIII (%)	30-120	60-120	60-140
	VIII, V (%)	50-80	60-130	60-150
	Fibrinogen (miligram/dl)	160-140		
Teste de trombofilie	APC rezistenţă	> 2,5	< 2,0	
	D-dimer µg/ml	< 2,5	< 0,25	
	T de protrombină 1,2	?	0,4-11	
	AT III (%)	40-90	70-130	70-130
	PC, PS	20-50	35-80	60-140
	Plasminogen (%)	40-80	70-110	70-125
	Lipoproteina a (mg/dl)	< 30		
	Homocisteină (µmol/l)	< 11		
	fV(mutantă)	Negativ		
	fII (variantă)	Negativ		
	Anticorpi antifosfolipidici (U/ml)	0	0	0,5

TQ = timp Quick; TPTA = timp parţial de tromboplastină activată; vWF = factor von Willebrand; APC rezistenţă = rezistenţă la proteina C activată; AT = antitrombină; PC = proteina C; PS = proteina S;

acestei perioade de vârstă, scăderea realizată prin consum în cadrul unei CID şi deficitul congenital moştenit autozomal dominant de la părinţi. Cercetarea factorilor implicaţi în declanşarea trombozelor este obligatorie nu numai pentru copil ci şi pentru părinţii acestuia. Existenţa unor date sugestive de anamneză familială (tromboze superficiale sau profunde recurente, embolii pulmonare recurente, avorturi repetate) este esenţială pentru a evoca diagnosticul unor deficite congenitale de proteine antitrombotice care s-ar fi putut transmite la copil. Nu este rară situaţia în care părinţi tineri şi aparent sănătoşi nu oferă astfel de date de anamneză sugestivă şi totuşi au valori scăzute ale proteinelor antitrombotice, necunoscute sau ignorate până atunci. Manifestările clinice cele mai grave se întâlnesc la copiii care sunt homozigoţi sau dublu heterozigoţi, mai ales dacă se asociază şi factori de risc.

Fig. 8.11. Purpură fulminans neonatală într-un caz de trombofilie.

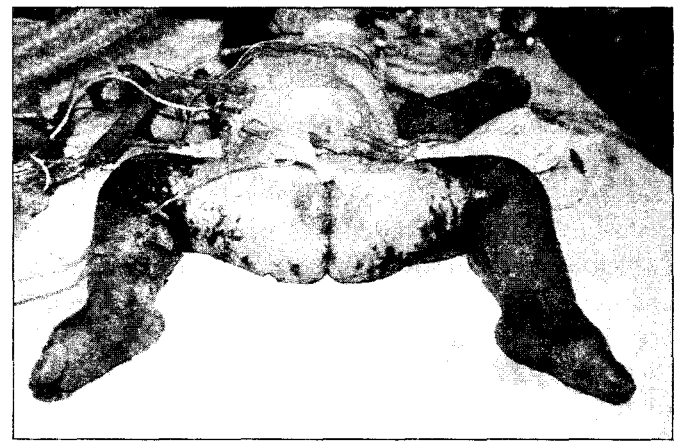


Fig. 8.12. Purpură fulminans neonatală, neinfecţioasă. Leziuni necrotice întinse, edemul labiilor, tromboza venelor renale pentru care a fost necesară dializă peritoneală. Aspectul bolnavului în timpul unui ciclu de dializă. Secţia de Terapie intensivă nou născuţi, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Gr. Alexandrescu", Bucureşti.

Factorii de risc dobândiţi (catetere, CID, sepsis, disfuncţie hepatică gravă, asfixie care a necesitat reanimare agresivă) fac ca defectul congenital să devină clinic evident. Insistăm asupra dificultăţilor de interpretare şi încadrare ale unor valori patologice de laborator, ştiind că valorile proteinelor C şi S pot fi scăzute la nou născut, că aceşti factori se sintetizează hepatic sub acţiunea vitaminei K şi că nou născutul are frecvent deficit de vitamina K şi, de asemenea, că aceste proteine se pot consuma în cadrul unui sindrom de coagulare intravasculară. Valorile principalilor factori implicaţi în coagulare la vârsta de nou născut sunt prezentate în tabelul 8.11.

Tratamentul trombofiliilor presupune două categorii de măsuri terapeutice specifice precum şi tratamentul suportiv al bolii asociate, care a favorizat declanşarea fenomenelor trombotice (infecţie, CID).

Tratamentul specific vizează substituţia (aport de proteine anticoagulante deficitare) şi împiedicarea fenomenelor de tromboză prin folosirea medicaţiei anticoagulante. Cea mai la îndemână sursă de proteine anticoagulante este reprezentată de plasma proaspătă congelată (10-20 ml/kg, administrată la 8-12 ore). Cea mai eficientă este însă substituţia cu concentrat de proteina C purificată din factorul IX, produs extrem de scump şi încă inaccesibil în ţara noastră.

Tratamentul anticoagulant la nou născut necesită experienţă şi monitorizarea PT şi PTT. În mod clasic, terapia anticoagulantă se efectuează cu heparină în perfuzie endovenoasă continuă, administrată cu pompa de perfuzie. Se recomandă o doză de încărcare de 75 u/kg care va fi administrată iniţial, în decurs de 10 minute, după care se continuă cu o doză de 20 u/kg/oră, cu monitorizarea strictă a coagulării. Linia venoasă pentru heparină nu va fi folosită pentru administrarea altei medicaţii. Ca alternativă la tratamentul anticoagulant cu heparină, au apărut comunicări referitoare la rezultate superioare obţinute cu produse noi, heparine cu greutate moleculară mică, cum ar fi enoxiparina (Clexane). Există mult mai multă experienţă la adult, însă chiar aceasta, extrapolată în pediatrie, a permis câteva concluzii practice.

Heparina cu greutate moleculară mică nu necesită administrare i.v. ci doar subcutanată, ceea ce poate să constituie un avantaj important. În plus, nu necesită monitorizarea atât de strictă a funcţiei de coagulare şi nu generează trombocitopenie (spre deosebire de heparină). Doza recomandată de enoxiparină sub vârsta de 2 luni este de 1,5 mg/kg la fiecare 12 ore (circa 10 mg/zi, în două prize, pentru un nou născut la termen). Cea mai bună monitorizare a funcţiei de coagulare se realizează, în aceste cazuri, prin măsurarea la interval de câteva zile a anti-factorului Xa. Sângerări severe atribuite tratamentului anticoagulant cu enoxiparină au fost identificate în 5% dintre cazuri, similar cu procentul raportat în cazurile tratate cu heparină.

Se va face distincţie între tratamentul anticoagulant şi cel trombolitic, recomandat în trombozele venoase majore, care survin de obicei după cateter venos central şi afectează venele renale, vena cavă inferioară, venele suprahepatice. Trombectomia chirurgicală nu este recomandată în aceste cazuri, ci se recurge la tratamentul trombolitic cu urokinază (se vor infuza 5000-10.000 u urokinază, care se află într-un volum de 1-2 ml), pe cateter, în apropierea sediului trombozei). Se poate administra urokinază i.v. local, în doză de 150 u/kg/oră. Nu se va folosi niciodată terapia trombolitică concomitent cu cea anticoagulantă cu heparină sau derivaţi. Orice nou născut care primeşte tratament anticoagulant va fi „acoperit" cu o doză de 10/ml/kg plasmă proaspătă congelată. Dacă în timpul tratamentului trombolitic apar sângerări masive, se va utiliza crioprecipitat (1 u pentru 5 kg greutate) sau acid amino-caproic în doză de 100 mg/kg, în PEV.

Capitolul trombofiliilor cu expresie clinică la nou născut este fascinant, dar greu de diagnosticat, greu de tratat şi grevat încă de o mare mortalitate.

Una dintre cele mai controversate dileme terapeutice este aceea dacă un nou născut cu deficit congenital al proteinelor antitrombotice necesită în continuare tratament anticoagulant profilactic. Datele din literatură în legătură cu acest subiect sunt incerte şi contradictorii. Oricum, se ştie că tendinţa la tromboze a acestor copii scade până în apropierea vârstei pubertăţii.

PROBLEME METABOLICE

Hipoglicemia neonatală este definită în relaţie cu vârsta cronologică şi greutatea la naştere, dar *orice valoare a glicemiei sub 40 mg/dl este etichetată drept hipoglicemie şi necesită evaluare şi tratament.* Hipoglicemia apare fie prin consum excesiv la nivelul ţesuturilor fie prin producţie insuficientă (absenţa depozitelor de glicogen, aport inadecvat).

Etiologia hipoglicemiei neonatale: diabetul matern (hiperinsulinism), eritroblastoza fetală (hiperplazia insulelor Langerhans cu hiperinsulinism secundar), sindrom Beckwith-Wiedemann (foarte rar), tratament matern cu tocolitice (clorpropamid). Toate stările asociate cu hiperinsulinism neonatal, inclusiv nesidioblastoza şi, mai rar, adenomul pancreatic cu celule insulare, se asociază cu hipoglicemie neonatală. Incapacitatea prematurului de a stoca hidraţii de carbon, regăsită în special la dismaturii cu insuficienţă placentară i.u., face ca toţi nou născuţii cu greutate mică la naştere să fie candidaţi pentru această tulburare. Se adaugă hipoxia, acidoza care stimulează secreţia de catecolamine, şocul, sepsis-ul şi asfixia perinatală (consum exagerat), EST în absenţa administrării concomitente, parenterale de glucoză, policitemia (utilizarea glucozei de către masa mare de hematii în circulaţie). Macrosomii mamelor obeze sunt şi ei cu risc de hipoglicemie neonatală.

Clinica hipoglicemiei neonatale este caracterizată prin *simptome nespecifice,* dificil de încadrat (apatie, letargie, apnee, tremor, cianoză, alimentaţie dificilă, vărsături, convulsii, comă, iritabilitate); uneori *copilul poate fi asimptomatic.* Determinarea glicemiei va fi făcută în mod repetat tuturor nou născuţilor cu risc de hipoglicemie (mamă diabetică, dismaturi). Diagnosticul este susţinut de scăderea glicemiei sub 40 mg/dl iar simptomele se remit prompt după administrarea i.v. de glucoză, care corectează hipoglicemia. Dacă hipoglicemia este persistentă, se vor avea în vedere cauzele rare de boli metabolice congenitale sau boli endocrine.

Hipoglicemia neonatală trebuie anticipată şi prevenită.

Măsurarea glicemiei va fi făcută la 2 ore după masă – alimentarea orală precoce evită hipoglicemia în majoritatea cazurilor. Dacă aceasta nu este posibilă, se va administra perfuzie cu glucoză 10%, 110 ml/kg, care la un volum de 4,6 ml/kg/oră asigură un aport optim de glucoză, de 8 mg/kg/minut. Dacă există hiperinsulinism, doza de glucoză necesară menţinerii unei glicemii normale este de 12-15 mg/kg/minut. Uneori, este necesară adăugarea unei cantităţi de 10 mg/kg de hidrocortizon i.v. (scade utilizarea periferică a glucozei). Majoritatea cazurilor se rezolvă în 2-3 zile de PEV cu glucoză. „Rezistenţa" la aceste măsuri terapeutice sugerează hiperinsulinism (tranzitor la copiii mamelor diabetice). S-au mai propus tratamente alternative cu glucagon 0,1 mg/kg, i.m. (max. 1 mg) pentru a mobiliza glucoza din depozite timp de 1-2 ore (indicat în hipoglicemia persistentă a copiilor din mame diabetice).

Hiperglicemia neonatală este definită de o valoare a glicemiei de peste 145 mg/dl, asociată cu hiperosmolaritatea plasmei (peste 300 mOsm/l) şi diureză osmotică, susceptibilă a induce sindrom de deshidratare celulară şi agravarea unei HMC preexistente.

Etiologie. Cea mai obişnuită situaţie este cea a perfuziei parenterale cu glucoză la prematurii foarte mici, care nu tolerează cu uşurinţă o cantitate > 6-8 mg/kg/minut şi din cauza unui răspuns aleator la insulină. Unele medicamente (corticoterapia, cofeina, teofilina) induc hiperglicemie. Sepsis-ul neonatal, prin excesul de citokine şi endotoxine din circulaţie, scade consumul de glucoză în periferie, favorizând hiperglicemia. Prematurul stresat (ventilat artificial, supus unor proceduri chirurgicale) poate avea un exces de catecolamine, care explică hiperglicemia tranzitorie. Diabetul zaharat neonatal este excepţional de rar (va fi evocat la copiii SGA) dar are tabloul clinic clasic (poliurie, deshidratare, acidoză fără cetoză!). Se consideră că se datorează unei întârzieri a secreţiei de insulină (diabet tranzitor) şi necesită tratament cu insulină. Ingestia de formule hiperosmolare în diluţii necorespunzătoare poate realiza un tablou clinic asemănător. Rehidratarea şi sistarea administrării produsului are efecte favorabile.

Tratamentul vizează controlul riguros al cantităţii de glucoză din perfuzie, prin scăderea concentraţiei soluţiilor şi a ritmului de administrare în special la prematurii cu greutate foarte mică, ce nu pot tolera uneori nici 6 mg/kg/oră. Insulina va fi luată în discuţie la niveluri ale glicemiei mai mari de 250 mg/dl, în ciuda măsurilor precedente aplicate deja. Doza administrată subcutanat este de 0,1-0,2 u/kg la 6 ore.

Hipocalcemia neonatală este definită prin scăderea calciului total sub 7 mg/dl sau a calciului ionizat sub 4 mg/dl.

Metabolismul neonatal al calciului prezintă o particularitate care explică frecvenţa relativ ridicată a tulburărilor homeostaziei calcice în această perioadă de viaţă.

Fluxul de calciu de la mamă la făt în decursul ultimului trimestru de gestaţie are drept consecinţă hipercalcemie fetală cronică. La naştere, calciul în cordonul ombilical este de 10-11 mg/dl, dar scade în următoarele 24-48 ore la 7,5-8,5 mg/dl. Nivelul seric al calciului se corelează pozitiv cu vârsta gestaţională. În perioada neonatală există un hipoparatiroidism idiopatic, tranzitor şi o lipsă de răspuns a tubilor renali la acţiunea PTH – hormonul paratiroidian.

Etiologia hipocalcemiei precoce (primele 3 zile de viaţă). Această tulburare metabolică se întâlneşte în special la prematurii cu greutate foarte mică la naştere, nou născuţii din mame diabetice, cei cu asfixie perinatală şi are o origine multifactorială (deficit tranzitor de PTH, hipercalcitoninemie, hiperfosfatemie).

Hipocalcemia cu debut tardiv (la sfârşitul primei săptămâni de viaţă până la sfârşitul primelor săptămâni) se corelează cu nivele crescute de fosfor seric, fie de origine dietetică fie prin hipoparatiroidism (eventual secundar hiperparatiroidismului matern) sau cu tratamentul anticonvulsivant al mamei (creşte catabolismul vitaminei D). Depunerea rapidă a calciului în vase la prematurii cu greutate foarte mică care au primit doze agresive de vitamina D se poate solda cu hipocalcemie tranzitorie. Rareori, hipocalcemia apare în context de fototerapie, hipotiroidism, şoc sau sepsis neonatal, terapie cu bicarbonat.

Manifestările clinice constau din convulsii, hiperexcitabilitate, clonus, tremurături, hiperreflexie, apnee. Hipocalcemia precoce poate rămâne asimptomatică, în schimb hipocalcemia tardivă are, de obicei, manifestările clinice descrise.

Examenele de laborator. Monitorizarea calcemiei la prematurii cu greutate foarte mică la naştere este obligatorie. În afara modificărilor biochimice, traseul ECG poate aduce importante informaţii (prelungirea intervalului QT > 0,4 secunde) care se corelează pozitiv cu valorile hipocalcemiei.

Tratament. Nou născutul asimptomatic nu necesită tratament, indiferent de valorile calcemiei. Hipocalcemia precoce se remite adesea spontan. Valori ale calcemiei sub 7 mg/dl impun *administrarea de calciu gluconic 10%, în doză de 5 ml/kg/zi, în perfuzie endovenoasă continuă.* Administrarea în bolus (1 ml/kg) are anumite riscuri

(bradicardie, tulburări de ritm) dar se poate efectua dacă se iau măsuri de precauţie. Cateterul ombilical poate favoriza apariţia necrozei hepatice după infuzia rapidă de calciu.

În cazul unei hipocalcemii severe care conduce la convulsii hipocalcemice (calcemie < 5 mg/dl), se pot administra în bolus 1-2 ml/kg calciu gluconic 10%, i.v. lent (în decurs de 5-10 minute), sub rezerva monitorizării continue a ritmului cardiac. Doza se poate repeta peste 10 minute, în caz de menţinere a simptomatologiei. După remiterea convulsiilor, se va continua administrarea Ca în perfuzie, în doză de 75 mg Ca elemental/kg, până la stabilizarea valorilor calcemiei. Înainte de sistarea administrării, doza se scade treptat la 50%, apoi la 25% şi se continuă cu administrarea orală de Ca în aceeaşi doză, timp de 4-6 zile.

Hipomagneziemia asociată (<1,5 mg/dl) va fi avută în vedere dacă manifestările clinice persistă, după măsurile terapeutice întreprinse, mai ales la dismaturi şi copiii mamelor diabetice. Se tratează cu sulfat de Mg 50%, 0,05-0,1 ml/kg, i.m.

CAPITOLUL 9

PNEUMOLOGIE

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ PULMONARĂ LA COPIL*

În ultimii 10-15 ani, fiziopatologia respiratorie a copilului a început să constituie o preocupare constantă a diferitelor grupuri de cercetători, investigaţia funcţională pulmonară intrând de puţină vreme şi nu în totalitate în gândirea clinică şi practică curentă a pediatrului. S-au înregistrat progrese considerabile în studiul funcţiei respiratorii a copilului în condiţii normale de creştere şi dezvoltare generală şi, deci, şi pulmonară, ca şi în condiţii patologice.

Testele funcţionale pulmonare constituie astăzi o metodă de diagnostic indispensabilă, fără de care nu se poate vorbi de pneumologia modernă şi care sunt aplicabile şi în alte ramuri ale medicinei pediatrice: cardiologie, chirurgie, medicină sportivă, medicina adolescenţei.

Existând experienţa câştigată de pneumologi în diagnosticul afecţiunilor pulmonare cronice ale adultului, au fost introduse metode de investigaţie funcţională pulmonară care pot fi aplicate la copii, precum şi noi tehnici de investigaţie, care dau posibilitatea detectării unor alterări minore ale funcţiei pulmonare, datorate dezordinilor din sistemul respirator, care nu pot fi sesizate numai prin examenul clinic.

Explorarea funcţională pulmonară permite deci integrarea în clinica pediatrică a datelor de fiziologie şi fiziopatologie a respiraţiei şi dispune de un număr variat de teste, ce pot măsura separat diferite mecanisme ale respiraţiei pulmonare.

Aplicarea în practica pediatrică a testelor funcţionale pulmonare contribuie la elaborarea diagnosticului unor afecţiuni al căror criteriu de definire fiziopatologică impune cunoaşterea stării funcţionale pulmonare: astmul bronşic, bronşita obstructivă cronică, pneumopatiile interstiţiale difuze. Pentru un diagnostic corect clinico-funcţional este necesară cunoaşterea perturbărilor funcţiei respiratorii, în scopul întregirii tabloului clinic cu informaţii asupra mecanismului fiziopatologic predominant implicat în producerea afecţiunilor bronho-pulmonare cronice ale copilului.

Explorarea funcţională pulmonară permite evaluarea gradului de severitate a afecţiunii după criterii obiective, precum şi aprecierea tendinţelor evolutive ale unor boli pulmonare cronice ale copilului, a prognosticului imediat precum şi a impactului acestor afecţiuni în patologia pulmonară a adultului tânăr.

Studiul funcţiei pulmonare oferă o bază obiectivă pentru elaborarea unei scheme terapeutice adecvate stării clinico-funcţionale în diferite momente ale afecţiunii, dirijarea şi adaptarea conduitei terapeutice după evoluţia clinico-funcţională, precum şi pentru controlul eficacităţii tratamentului aplicat. Prin datele obiective furnizate, testele funcţionale pulmonare permit monitorizarea tratamentului în special în afecţiunile pulmonare cronice cu evoluţie nefavorabilă (de exemplu în astmul bronşic corticodependent).

Prin explorarea funcţiei pulmonare pot fi detectate unele anomalii pulmonare funcţionale fără expresie clinică şi care sugerează continuitatea procesului morbid în perioada infraclinică.

Investigaţia funcţională pulmonară permite aprecierea capacităţii de efort, precum şi aprecierea oportunităţii actului chirurgical, prin evaluarea riscului operator în chirurgia pulmonară şi generală.

Testele funcţionale pulmonare sunt incluse în studii epidemiologice efectuate pentru aprecierea frecvenţei şi gradului de severitate ale unor afecţiuni bronhopulmonare cronice ale copilului, precum şi pentru identificarea factorilor de risc ale acestor afecţiuni.

Studiul sistematic al funcţiei pulmonare permite alcătuirea de tablouri funcţionale particulare, specifice diferitelor afecţiuni bronhopulmonare cronice şi elaborarea de programe de explorare funcţională pulmonară, adecvate scopului propus de practician (elaborarea diagnosticului, aprecierea evoluţiei bolii şi a stadiului afecţiunii).

Pentru a putea fi utilizate în diagnosticul clinic, testele funcţionale trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

1. Testul trebuie să fie *standardizat*, atât ca tehnică, cât şi ca valori de referinţă. În ceea ce priveşte tehnica de explorare funcţională, la copil există importante dificultăţi legate de vârsta mică, în special la nou-născut, sugar şi copilul preşcolar. Lipsa de cooperare, precum şi dimensiunea, talia mică a subiecţilor fac necesare miniaturizarea şi ajustarea specială a aparatelor de lucru

* Dr. Nicoleta Bâscă

şi a metodelor tehnice şi impun limitarea investigaţiilor la aceste vârste, ca şi o oarecare rezervă în interpretarea rezultatelor.

La copiii mai mari de 5-6 ani, cooperarea devine satisfăcătoare, astfel încât se poate aplica, de la această vârstă, cu rare excepţii, aceeaşi baterie de teste funcţionale ca şi la adult, cu aceleaşi mijloace tehnice;

2. Testul trebuie să fie *reproductibil* – în aceleaşi condiţii de măsurare, rezultatele să fie asemănătoare;

3. Testul trebuie să fie *specific* unui anumit tip de tulburare, deci procentul rezultatelor fals pozitive să fie cât mai mic;

4. Testul trebuie să fie *sensibil,* deci procentul rezultatelor pozitive din totalul celor ce prezintă anomalia funcţională relevată să fie cât mai mare.

Potrivit mecanismelor pe care le analizează, testele funcţionale pulmonare se împart în teste ale ventilaţiei şi teste ale transportului gazos la nivelul plămânului.

Explorarea ventilaţiei pulmonare

Este o metodă de investigaţie care aduce informaţii privind mărimea plămânilor, dinamica ventilaţiei, mişcarea pompei pulmonare. Aceste informaţii se obţin prin:

- măsurarea volumelor pulmonare statice;
- evaluarea proprietăţilor mecanice ale plămânului;
- determinarea debitelor ventilatorii maxime.

Măsurarea volumelor pulmonare statice. Volumele pulmonare reprezintă cantitatea de aer care se găseşte în plămâni la diverse poziţii ale aparatului toraco-pulmonar.

Măsurarea volumelor pulmonare constituie astăzi teste de rutină în toate laboratoarele de explorare funcţională pulmonară. Deşi necesită o bună cooperare din partea subiectului, ele pot fi aplicate cu uşurinţă la copilul mai mare de 5-6 ani.

Prin *metoda spirografică* se măsoară (fig. 9.1):

- capacitatea vitală (CV) – volumul de aer care se elimină din plămâni într-o expiraţie maximă care urmează unei inspiraţii maxime;
- CV însumează:
  - volumul curent (VC) – volumul de aer care pătrunde în plămâni cu fiecare inspiraţie sau care este eliminat în expiraţie;
  - volumul inspirator de rezervă (VIR) – volumul de aer care pătrunde în plămâni în cursul unei inspiraţii maxime, pornită de la nivelul poziţiei de repaus respirator;
  - volumul expirator de rezervă (VER) – volumul maxim de aer care poate fi expirat, pornind de la nivelul expirator de repaus.

Măsurarea capacităţii reziduale funcţionale (CRF) se face prin:

- metoda respiraţiei unice a unui gaz inert: heliu (He);
- metoda diluţiei heliului în circuit închis;
- metoda respiraţiei unice în O_2 100%;
- metoda spălării azotului din amestecul gazos din plămâni;
- metoda *pletismografică,* care evaluează cu cea mai mare precizie mărimea CRF care, prin această metodă, reprezintă volumul de aer existent în torace, indiferent dacă se află sau nu în comunicare cu arborele bronşic, incluzând astfel şi spaţiile alveolare excluse de la ventilaţie prin obstrucţia totală a bronhiolelor, precum şi teritoriile hipoventilate. În plus, este o metodă rapidă, care nu cere un efort ventilator sau o cooperare deosebită din partea copilului.

CRF reprezintă volumul de aer care se găseşte în plămâni la sfârşitul expiraţiei normale de repaus.

CRF însumează VER şi VR (volum rezidual) care este definit ca volumul de aer conţinut în plămâni la sfârşitul unei expiraţii maxime, atunci când plămânul se găseşte în poziţia expiratorie maximă. VR se calculează scăzând VER din CRF.

Capacitatea pulmonară totală (CPT) se calculează însumând CV + VR şi reprezintă volumul de aer care se găseşte în plămân la sfârşitul unei respiraţii maxime.

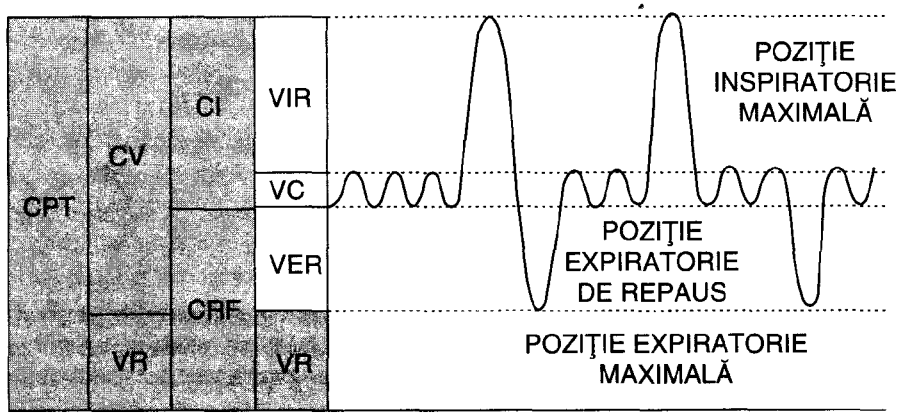


Fig. 9.1. Volumele şi capacităţile pulmonare

Determinarea proprietăţilor mecanice ale plămânului se face în clinică prin:

- aprecierea reculului elastic pulmonar;
- măsurarea rezistenţei la flux.

Proprietăţile elastice ale plămânului reprezintă rezultatul interacţiunii unor sisteme cu calităţi diferite (reţeaua elastică, reţeaua de colagen şi surfactantul alveolar), sisteme care suferă modificări cantitative şi calitative datorită unor agresiuni asupra plămânului, având drept consecinţă alterarea arhitectonicii, a dispoziţiei spaţiale, a conexiunilor şi deci cu repercusiuni asupra distensibilităţii pulmonare.

Studiul proprietăţilor elastice ale plămânului analizează variaţia presiunii transpulmonare şi a volumului pulmonar în condiţii statice.

Curba volum-presiune statică (V: Pst) (fig. 9.2.) se obţine înscriind în coordonate rectangulare (inscriptor x-y) presiunea transpulmonară şi volumul pulmonar în condiţii de respiraţie foarte lentă (flux mai mic de 0,2 s^{-1}) în timpul unei inspiraţii maxime de la nivelul CRF la CPT, urmată de o expiraţie completă. Presiunea transpulmonară se măsoară ca diferenţa dintre presiunea alveolară şi presiunea pleurală, prin metoda sondei esofagiene şi volum pulmonar. Se măsoară prin metoda spirografică sau pneumotahografică. La această curbă se măsoară:

- complianţa pulmonară statică (Cstat) – raportul dintre variaţia volumului pulmonar şi variaţia presiunii transpulmonare, se exprimă în cm H_2O^{-1};
- presiunile transpulmonare statice ($P_{L,st}$) – presiunile de recul elastic pulmonar măsurate la diferite volume pulmonare, exprimate în procente din CV sau CPT actuale sau prezise; se exprimă în cm H_2O;
- coeficientul de retracţie elastică – $P_{L,el\ 100\%\ CPT}$/CPT – raportul dintre presiunea elastică pulmonară la CPT şi volumul pulmonar la care a fost măsurată.

Complianţa dinamică (C_L, din) este raportul dintre variaţia de volum şi variaţia de presiune transpulmonară în cursul unui ciclu ventilator; se măsoară pe curba volum-presiune dinamică (înregistrată în cursul ciclului ventilator) între două momente în care fluxul de aer este 0: sfârşitul expiraţiei şi sfârşitul inspiraţiei, se exprimă în cm H_2O^{-1}. La copii, măsurarea indicilor de elasticitate pulmonară nu constituie o metodă de explorare funcţională pulmonară de rutină (ca de altfel şi la adult). Deoarece proba este laborioasă din punct de vedere tehnic şi mai puţin agreată de copil din cauza sondei esofagiene introduse în 1/3 superioară a esofagului, acest test constituie o explorare de excepţie, rezervată numai pentru aportul consistent în diagnosticul afecţiunilor interstiţiale pulmonare, de altfel mai rar întâlnite la copil.

Determinarea rezistenţei la flux în căile aeriene (Raw).

Raw este definită ca rezistenţa opusă de căile aeriene la trecerea curentului de aer şi reprezintă presiunea necesară pentru a genera un flux de aer (V) = 1 unitate; se determină prin metoda pletismografică, care măsoară simultan presiunea alveolară (P alv) şi debitul de aer (V); se exprimă în cm $H_2O\ l^{-1} \times s^{-1}$ (fig. 9.3.).

Conductanţa specifică (Sgaw) semnalează mai corect decât Raw modificările de la nivelul căilor aeriene şi reprezintă raportarea conductanţei (reciproca Raw) la volumul pulmonar la care s-a măsurat Raw (CRF); se exprimă în $Ls^{-1}\ cm\ H_2O^{-1}\ l\ CRF^{-1}$. Măsurarea pletismografică a Raw face parte dintre probele funcţionale pulmonare deosebit de utile atât pentru stabilirea existenţei sindromului obstructiv în patologia bronhopulmonară cronică a copilului, cât şi pentru aprecierea eficacităţii tratamentului administrat şi evaluarea în timp a situaţiei funcţionale pulmonare în aceste cazuri. Ea este bine acceptată de copii şi nu necesită o cooperare deosebită.

Determinarea debitelor ventilatorii forţate.

Debitele ventilatorii sunt mărimi care evaluează performanţa pompei de aer şi depind de proprietăţile mecanice ale aparatului toraco-pulmonar, de forţa de contracţie a musculaturii ventilatorii şi de reflexele pulmonare. Ele sunt determinate în cursul inspiraţiei sau expiraţiei forţate ori ale unei ventilaţii forţate. Rezultatul

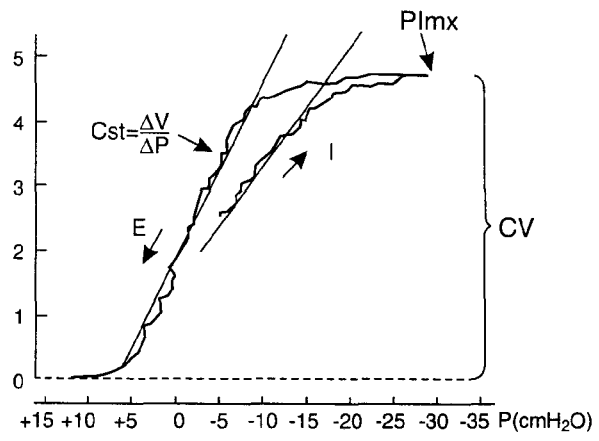
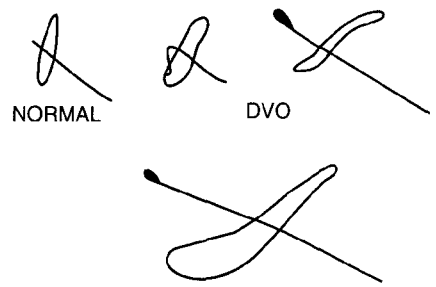


Fig. 9.2. Bucla volum-presiune statică.



N = BUCLĂ PRESIUNE/FLUX LA UN SUBIECT NORMAL
DVO = ASPECTE DIFERITE ALE BUCLEI P/V' LA BOLNAVI CU DISFUNCŢIE VENTILATORIE OBSTRUCTIVĂ

Fig. 9.3. Determinarea rezistenţei la flux în căile aeriene prin metoda pletismografică.

este o mărime exprimată în debite medii, adică volume raportate la timp, măsurate pe curba volum-timp a spirogramei, sau în debite instantanee maxime raportate la volumul pulmonar, măsurate pe curba flux-volum.

Pe expirograma maximă şi forţată se măsoară (fig. 9.4):

- volumul expirator maxim pe secundă (VEMS) – volumul maxim de gaz expulzat din plămâni în prima secundă a expiraţiei forţate şi exprimat în 1 x s^{-1};
- raportul VEMS x 100/CV – indice de primă importanţă pentru evidenţierea tulburărilor obstructive ale ventilaţiei;
- debitul mediu expirator maxim 25-75% din capacitatea vitală (MMEF) – debitul mediu în jumătatea mijlocie a CV forţate; se exprimă în 1 x s^{-1};
- debitul expirator mediu între 50-75% din CV;
- timpul expirator mediu (MET) – timpul în care este expirată jumătatea mijlocie a capacităţii vitale forţate; se exprimă în secunde.

Curba flux-volum expiratorie (F/V) (fig. 9.5) măsoară debitele instantanee maxime versus volum din cursul unei expiraţii maxime şi forţate, prin metoda pneumotahografică.

Pe această curbă se pot măsura:

- debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEF), adică valoarea maximă a fluxului atins în cursul expiraţiei forţate şi maxime foarte curând după începutul ei, deci în zona dependentă de efort; se exprimă în 1 x s^{-1}. PEF poate fi măsurat şi cu ajutorul unui aparat de construcţie simplă – *mini WRIGHT peak flow meter*, care poate fi utilizat în cabinetele de consultaţii de pneumologie pediatrică pentru o primă informaţie simplă asupra existenţei şi gravităţii sindromului obstructiv în astmul bronşic al copilului, în special la domiciliu;
- debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV (MEF_{50}) reprezintă debitul maxim din momentul când s-a eliminat 50% din CVF; se exprimă în 1 x s^{-1};
- debitul expirator maxim instantaneu la 25% CV (MEF_{25}) – debitul maxim din momentul când s-a eliminat 75% din CVF; se exprimă în 1 x s^{-1}.

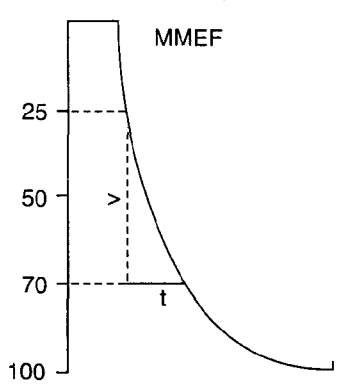


Fig. 9.4. Măsurarea debitului mediu expirator maxim pe expirograma maximă şi forţată.

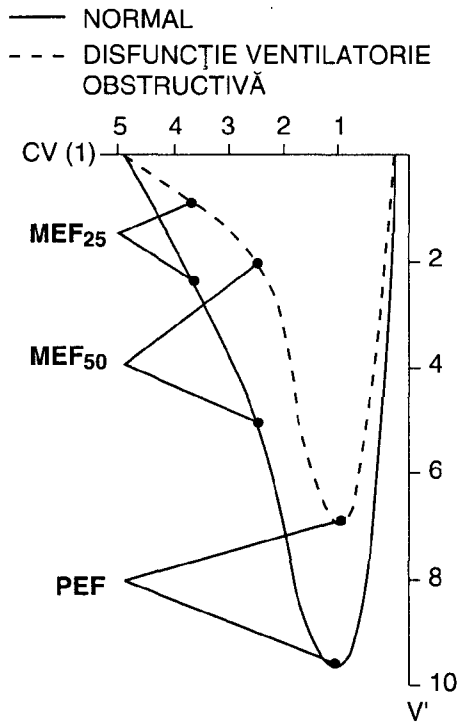


Fig. 9.5. Curbe flux-volum expiratorii.

Debitele expiratorii medii şi instantanee maxime măsurate pe expirograma maximă şi forţată şi respectiv pe curba flux-volum apar aşadar ca teste de rutină, cu sensibilitate mare, relevând sindromul obstructiv distal înainte ca alţi parametri (VEMS, Raw) să fie modificaţi.

Aceste teste, care sunt incluse în toate bateriile de investigaţii din programul de explorare funcţională la copilul cu afecţiuni bronhopulmonare obstructive cronice, pot fi aplicate cu succes la copiii mai mari de 5-6 ani, deoarece necesită o bună cooperare. Există, totuşi, o oarecare rezervă în interpretarea rezultatelor, în special la copilul de 5-8 ani şi mai ales atunci când nu sunt întrunite toate criteriile de validitate a curbelor, pentru ca înregistrarea să poată fi considerată corectă din punct de vedere tehnic.

Reproductibilitatea debitelor expiratorii maxime instantanee la acelaşi subiect în aceleaşi condiţii este foarte bună în special pentru debitele la volume pulmonare mici (MEF_{50}, MEF_{25}). În schimb, variaţia individuală este atât de mare, încât interpretarea rezultatelor este dificilă dacă valoarea măsurată prezintă o abatere prea mare faţă de valoarea prezisă.

Măsurarea transferului gazos prin membrana alveolo-capilară este una dintre metodele prin care se apreciază transportul gazos la nivelul plămânului. Schimbul gazos alveolo-capilar este un proces de difuziune determinat de diferenţa dintre presiunile exercitate de gaz de o parte şi de alta a membranei alveolo-capilare şi este dependent de factori de membrană (cantitativi: volumul pulmonar, suprafaţa de schimb gazos raportată la volum, şi calitativi: structura membranei) şi de factori circulatori (volumul de

sânge din capilarele pulmonare, cantitatea de hemoglobină, distribuţia ventilaţiei, a perfuziei în raport cu suprafaţa de difuziune şi distribuţia raportului ventilaţie/perfuzie (V/Q).

Determinarea T_{LCO} are la bază fie tehnica respiraţiei unice (*single breathing*) fie tehnica ventilaţiei în regim stabil (*steady state*). Ambele tehnici pot fi aplicate la copiii mai mari de 8-10 ani cooperanţi, dar este de preferat tehnica în regim stabil la subiecţii care prezintă reduceri mari de capacitate vitală sau care nu pot menţine apneea timp de 10 secunde; datorită duratei mai mari a acestei tehnici, intervine posibilitatea ca micul pacient să hiperventileze, ceea ce modifică rezultatele probei, care şi aşa este mult influenţată de neuniformitatea de distribuţie a raportului ventilaţie-perfuzie, comparativ cu tehnica respiraţiei unice.

Determinarea factorului de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară rămâne o metodă destinată în special pneumopatiilor interstiţiale difuze, în care sunt incluse sarcoidoza şi alte forme de granulomatoză. În astfel de afecţiuni, T_{LCO} scade prin diminuarea suprafeţei eficiente de schimb gazos şi tulburarea de distribuţie a raporturilor ventilaţie-perfuzie.

Analiza gazelor respiratorii în sângele arterial.

Evaluarea globală a schimburilor gazoase presupune măsurarea cantităţii de O_2 preluat din aerul respirat de către sângele care perfuzează capilarele pulmonare şi a cantităţii de CO_2 extras din sânge şi eliminat prin ventilaţia alveolelor în mediul ambiant, ambele în unitatea de timp, precum şi determinarea presiunilor parţiale ale O_2 şi CO_2 în sângele arterial; aceste valori constituie indicatori de primă importanţă ai funcţiei respiratorii a plămânului.

Recoltarea sângelui capilar arterializat (prin hiperemia lobului mediu) este bine suportată la copil; în eşantionul de sânge recoltat în tuburi capilare heparinizate se măsoară:

- presiunea parţială a O_2 (PaO_2) – cu ajutorul unui electrod cu anod de argint şi catod de fir de platină introduşi într-o soluţie de substanţe reducătoare sau oxidante. Vârful electrodului este îmbrăcat într-o membrană de polietilenă permeabilă la gaze. Prin introducerea electrodului într-o soluţie care conţine O_2 şi aplicând tensiunea convenabilă, O_2 este redus şi ia naştere un flux de electroni de la catod spre anod, care este măsurat cu un galvanometru. Mărimea curentului electric este direct proporţională cu numărul moleculelor de O_2 aflate în soluţie, iar galvanometrul este etalonat astfel încât pe scala lui se citeşte direct PaO_2, în mmHg.
- presiunea parţială a CO_2 ($PaCO_2$) cu un electrod dintr-o sticlă specială, permeabilă pentru ionii de hidrogen;
- saturaţia cu O_2 a sângelui arterial sistemic (SaO_2) prin metoda spectrofotometrică;
- Ph-ul sanguin, cu ajutorul unui electrod compus dintr-o membrană subţire de sticlă şi un electrod de referinţă, aflaţi într-o soluţie de KCl de referinţă.

Testarea bronhomotricităţii

Deoarece cea mai frecventă cauză de perturbare a funcţiei respiratorii a plămânilor este îngustarea căilor aeriene, în special prin contracţia spastică a muşchiului neted bronşic, evidenţierea spasmului bronşic aduce argumente certe, în special în favoarea diagnosticului de astm bronşic.

Bronhomotricitatea este testată în două situaţii:

- când la un subiect normal sau cu semne discrete de obstrucţie bronşică se suspectează astmul bronşic, pe baza datelor anamnestice. Se recurge la teste de bronhoconstricţie sau de provocare a obstrucţiei; demonstrarea unui răspuns bronhomotor exagerat este un argument pentru diagnosticul de astm bronşic;
- când unui subiect cu sindrom obstructiv patent i se evaluează componenta reversibilă a obstrucţiei, se practică testele de bronhodilataţie; acestea pot releva o reducere considerabilă a obstrucţiei sau chiar revenirea la normal, ceea ce poate constitui un indiciu pentru diagnosticul de astm dar şi o informaţie terapeutică.

Testele de provocare nespecifică aplicate în clinică sunt teste farmacodinamice, care utilizează ca agent bronhoconstrictor histamina administrată pe cale inhalatorie, sub formă de aerosoli, în doză de aproximativ 10 micrograme (doza de substanţă activă efectiv reţinută în căile aeriene rămâne imprecisă; ea este evaluată din volumul inhalat şi concentraţia soluţiei analizate precum şi ţinând cont de intervalul de timp în care se aplică testul: 2-3 minute; doza depinde, de asemenea, de valoarea iniţială a VEMS, de starea clinică şi de tratamentul subiectului).

Efectul aerosolilor asupra muşchiului neted bronşic se traduce prin variaţia calibrului bronşic, apreciată prin măsurarea variaţiei rezistenţei la flux a căilor respiratorii (Raw) şi a volumului gazos intratoracic (VGT), determinate pletismografic, prin variaţia valorii VEMS şi a debitelor expiratorii maxime instantanee (MEF_{50}).

Se consideră că substanţa inhalată a determinat un răspuns bronhoconstrictor semnificativ, dacă variaţia parametrului măsurat este de 2 ori mai mare decât coeficientul de variaţie intraindividuală. Variaţiile minime exprimate în procente din valorile iniţiale (de bază), de la care se consideră că testul semnalează hiperreactivitatea bronşică sunt: pentru VEMS – 15%, pentru MEF_{50} – 25%, pentru Raw + 40%.

Deoarece Raw este un test mai sensibil decât VEMS (care necesită efectuarea unei inspiraţii maxime ce ar putea induce efectul bronhoconstrictor) dar, pe de altă parte, Raw măsoară predominant modificările calibrului căilor aeriene mari, este mai corectă şi mai utilă determinarea simultană a celor 2 parametri (VEMS şi Raw) care permite să se deceleze sensibilitatea diferită a celor două segmente ale căilor aeriene (central şi distal).

Testul bronhoconstrictor poate fi aplicat prin două metode, dar întotdeauna după determinarea prealabilă a valorii de bază/inițiale a parametrului utilizat pentru măsurarea variațiilor calibrului bronșic (VEMS, MEF_{50}, Raw, VGT).

Cele două metode sunt:

- metoda respirației continue; subiectul inhalează substanța bronhoconstrictoare din sistemul de aerosolizare timp de 2 minute;
- metoda dozimetrică; 5 respirații submaximale pe doză, repetate la intervale de 3 minute (interval în care efectul dozei precedente se menține), dublând concentrația. Efectul bronhomotor se evaluează la 1-3 minute după inhalarea fiecărei doze; testul se oprește dacă Raw a crescut cu peste 40% sau VEMS s-a diminuat cu mai mult de 15%.

Această din urmă metodă are avantajul că semnalează imediat instalarea obstrucției, deoarece efectul bronhoconstrictor este controlat la intervale scurte și nu expune copilul – eventual astmatic – la obstrucții severe.

Pentru interpretarea corectă a rezultatelor testului de provocare trebuie să se țină seama de o serie de factori ce pot influența fiabilitatea testului:

- condiția fiziologică a copilului în momentul testării, știut fiind că răspunsul bronșic la agenții farmacodinamici prezintă variații circadiene legate de modificările diametrului bronșic în 24 de ore;
- situația fiziopatologică: dacă testul este efectuat curând după o criză de astm, răspunsul bronșic va fi mai intens; de asemenea, dacă copilul a prezentat infecții sau viroze respiratorii în ultimele aproximativ 6 săptămâni sau a fost expus unor agenți iritanți pentru epiteliul bronșic sau la poluare atmosferică, testul bronhoconstrictor va fi fals pozitiv, răspunsul prin spasm bronșic relevat de modificarea semnificativă a parametrilor funcționali pulmonari testați neputându-se constitui ca un argument valabil pentru diagnosticul de astm bronșic;
- administrarea de substanțe bronhodilatatoare, de antihistaminice sau de cromoglicat disodic cu 12-48 ore înaintea efectuării testului farmacodinamic; toate aceste droguri modifică răspunsul bronșic și determină incertitudini în interpretarea corectă a rezultatului testului;
- prezența obstrucției bronșice inițiale provocată de spasmul mușchiului bronșic determină creșterea Raw și scăderea VEMS după inhalarea aerosolilor cu histamină, substanță care, datorită acestei obstrucții, este reținută mai mult timp în arborele bronșic, deci efectul ei este mai intens.

În cazul în care obstrucția bronșică inițială este importantă, se folosesc *testele bronhodilatatoare*, atât în scop diagnostic pentru a evidenția originea spastică a obstrucției, cât și terapeutic, pentru a evalua eficacitatea preparatelor bronhoconstrictoare administrate. Preparatele mai des folosite sunt medicamentele β-adrenergice și cele din grupul metilxantinelor. De obicei, pentru testarea de rutină se utilizează preparatele β-adrenergice administrate pe cale inhalatorie iar măsurarea efectului bronhodilatator se face cu ajutorul aceloraşi teste funcționale pulmonare folosite la testarea bronhomotricității, după 15 minute de la administrarea preparatului. Lipsa totală sau parțială de răspuns după administrarea drogului bronhodilatator nu infirmă, în unele cazuri, diagnosticul de astm bronșic; ea se poate datora predominenței componentei inflamatorii edematoase sau hipersecretorii (și mai puțin celei spastice) în mecanismul de producere a obstrucției bronșice.

De aceea, este de preferat, pentru corectitudinea interpretării testului farmacodinamic, repetarea în timp a acestuia, cu scopul de a surprinde pacientul în diferite condiții clinice; rezultatele obținute nu clarifică doar diagnosticul afecțiunii, cât și mecanismul predominant și aduc și informații utile pentru conduita terapeutică în momentul clinic respectiv.

Testul la efort

Este utilizat pentru evidențierea hiperreactivității bronșice la copilul astmatic. Astmul indus de efort este definit de apariția unei crize de dispnee de intensitate variabilă, imediat sau la câteva minute după efort muscular, criză care cedează după aproximativ 30 de minute.

Testarea hiperreactivității bronșice la efortul muscular are nu numai valoare diagnostică, dar este utilă și pentru evaluarea eficacității unor medicamente bronhodilatatoare sau a cromoglicatului disodic. Tipul de efort practicat poate fi: alergare, mers pe bicicletă, pe covor rulant, înot. Se pare că intensitatea obstrucției bronșice nu depinde de tipul efortului, deși unele studii au arătat că, la copil, alergarea reprezintă cel mai sensibil test de efort pentru evidențierea hiperreactivității bronșice (S. Anderson, 1971).

Mecanismul prin care efortul muscular induce bronhoconstricția la astmatici nu este încă bine elucidat; se pare că astmul de efort se datorește pierderii de căldură prin căile aeriene pentru a încălzi aerul inspirat, pierdere care crește în hiperventilație.

Deci, stimulul principal al bronhoconstricției la efort îl constituie pierderea de căldură prin mucoasa bronșică, generată de hiperventilație, și nu efortul însuși; sunt eliberați mediatori din mastocitele de la suprafața epiteliului bronșic sau din submucoasă, care determină apariția bronhospasmului. Obstrucția căilor aeriene este obiectivată prin măsurarea VGT, Raw, VEMS, PEF, MEF_{50}, care vor prezenta anomalii proporționale cu intensitatea efortului, până la un prag maxim al efortului de aproximativ 60% din puterea maximă suportată teoretic.

Pentru copil, intensitatea efortului este stabilită în funcție de vârsta sa, de starea funcțională pulmonară din momentul examinării și de valoarea alurii ventriculare, care trebuie să atingă în timpul probei cel puțin 170-180

bătăi/minut, ceea ce reprezintă 65-85% din capacitatea de efort maxim.

Durata efortului este variabilă, între 3-6 minute.

Deoarece obstrucţia bronşică atinge nivelul maxim la 3-5 minute după încetarea efortului şi rămâne la acest nivel încă 15 minute, se fac măsurări repetate în acest interval de timp ale parametrilor funcţionali, la 5-10 –15-30 minute de la încetarea efortului. O creştere semnificativă a VGT, Raw şi/sau o diminuare importantă a VEMS faţă de valorile iniţiale constituie un argument în favoarea existenţei hiperreactivităţii mucoasei bronşice la efort.

Astmul indus de efort poate fi prevenit prin administrarea de aerosoli β-adrenergici sau a cromoglicatului disodic cu 5 minute înainte de efort.

INFECŢII ALE CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

Rinofaringita acută

Este un proces inflamator infecţios de etiologie virală, localizat primitiv la nivelul mucoasei nasofaringiane. Procesul inflamator este mult mai extensiv la copil decât la adult, interesând frecvent sinusurile paranazale şi urechea medie.

Rinofaringita acută este cea mai obişnuită infecţie a copilului.

Etiologia bolii este virală, principalul agent fiind rhinovirusul. Îmbolnăvirea apare mai frecvent în timpul sezoanelor reci (incidenţă sezonieră). Copiii fac între 3-6 rinofaringite acute pe an; frecvenţa variază direct proporţional cu numărul expunerilor. În cursul evoluţiei bolii poate surveni suprainfecţia bacteriană; bacteriile cele mai frecvent întâlnite sunt streptococul grup A, pneumococul, *Haemophilus influenzae* şi stafilococul. Aceştia sunt responsabili de complicaţiile bolii. Susceptibilitatea la boală, ca şi incidenţa complicaţiilor bacteriene sunt crescute la copiii cu stare deficitară de nutriţie.

Patogenie. Infecţia virală determină edem şi vasodilataţie în submucoasă, urmate de infiltrat cu celule mononucleare, apoi polimorfonucleare (după 1-2 zile). Celulele epiteliale superficiale se descuamează şi se elimină concomitent cu o producţie crescută, profuză, de mucus.

Manifestări clinice. Perioada de latenţă este de la câteva ore până la 1-2 zile. La sugar, debutul bolii este brusc, cu febră ridicată (39-40 °C) – care poate precede cu câteva ore apariţia semnelor de localizare – iritabilitate, agitaţie, strănut, rinoree. Secreţia nazală determină obstrucţie nazală care interferează suptul (alimentare dificilă). Sugarii mici pot prezenta semne de insuficienţă respiratorie moderată. Unii sugari pot avea vărsături sau/şi scaune diareice. La copiii mai mari, simptomul caracteristic iniţial este uscăciunea şi iritarea mucoasei nasofaringiene, urmată de strănut, rinoree apoasă, uneori tuse, cefalee, mialgii, anorexie, stare de rău, febră moderată. Secreţiile nazale devin consistente, purulente, de obicei după o zi. Boala durează între 3 şi 4 zile.

Diagnosticul diferenţial se face cu:

a. Rinofaringita de la debutul unor boli infecto-contagioase ale copilului: rujeola, varicela, poliomielita ş.a.;
b. Acutizarea unor afecţiuni cronice ale tractului respirator superior: adenoidite, rinite alergice ş.a.;
c. Rinoreea persistentă (în special cea cu secreţii sanguinolente) sugerează corpi străini în fosa nazală (secreţie unilaterală);
d. Rinita alergică diferă de rinofaringita infecţioasă prin absenţa febrei şi rinoreei purulente, este însoţită de prurit nazal şi ocular, mucoasa nazală este palidă, frotiul nazal conţine multe eozinofile, tratamentul antihistaminic duce la dispariţia simptomelor.

Complicaţiile se datoresc în principal suprainfecţiei bacteriene. Complicaţia cea mai frecventă la sugari este *otita medie* care poate apărea precoce sau tardiv în cursul evoluţiei şi trebuie suspectată dacă apare febra. La copilul mare complicaţia cea mai frecventă este *sinuzita*. Adenita supurată, ca şi complicaţiile tractului respirator inferior – laringita, traheobronşita – sunt mai frecvente la sugari.

Tratament. Nu există tratament specific.

Administrarea antibioticelor nu influenţează evoluţia şi nu reduce incidenţa complicaţiilor bacteriene. *Umidificarea* aerului atmosferic oferă de obicei un beneficiu substanţial. Este indicată *hidratarea copilului* prin administrare de lichide pe cale orală, la intervale frecvente. *Dezobstrucţia foselor nazale* este benefică şi presupune aspirarea secreţiilor (pompa nazală) sau îndepărtarea acestora, cu ajutorul unor tampoane de vată umectate cu ser fiziologic. Plasarea sugarului în decubit ventral asigură drenajul secreţiilor. Se folosesc frecvent şi cu bune rezultate instilaţiile nazale cu efedrină, soluţie 0,25%-0,5% în ser fiziologic. Picăturile în nas trebuie administrate cu 15-20 de minute înainte de masă şi nu trebuie folosite mai mult de 4-5 zile (riscul iritaţiei chimice a mucoasei). Pentru combaterea febrei şi a durerii faringiene se administrează paracetamol 20 mg/kg sau aspirină 30-50 mg/kg, timp de 1-3 zile (ultima se recomandă mai ales copiilor mai mari de 2-3 ani, existând suspiciunea că acest medicament ar fi un factor declanşator al sindromului Reye).

Faringitele acute

Sub această denumire sunt reunite toate infecţiile faringelui, inclusiv faringoamigdalitele şi amigdalitele acute. Afectarea faringelui este constantă în majoritatea infecţiilor tractului respirator. În sens strict, faringita acută se referă la acele situaţii în care principalul sediu al infecţiei este faringele. Boala este neobişnuită sub vârsta de 1 an. Incidenţa ei creşte, atingând un vârf între 4-7 ani şi se înregistrează apoi şi pe toată perioada de copil mare şi adolescent.

Etiologie. Faringita acută este determinată, în general, de virusuri. Singurul agent etiologic bacterian responsabil în mod obişnuit de boală, în afara perioadelor epidemice, este streptococul β-hemolitic grup A (aproximativ 15% dintre cazuri).

Manifestări clinice. Acestea pot fi diferite, în funcţie de agentul etiologic (faringita acută virală sau streptococică). Există o mare suprapunere a semnelor şi simptomelor, diagnosticul etiologic numai prin metode clinice fiind dificil de stabilit.

Faringita virală are, în general, debut progresiv, cu febră precoce, anorexie, dureri faringiene moderate. După aproximativ o zi apare congestie faringiană, maximă în zilele a 2-a şi a 3-a. Rinoreea, tusea şi răguşeala sunt obişnuite. Inflamaţia faringelui poate fi uşoară sau accentuată, cu mici ulceraţii superficiale pe palatul moale şi peretele posterior al faringelui. Uneori, apare exsudat (depozite alb-gălbui) pe amigdalele palatine şi peretele posterior al faringelui, de nedistins de cel din infecţia cu streptococ. Ganglionii cervicali sunt, de obicei, moderat măriţi de volum şi de consistenţă crescută şi pot fi dureroşi. Poate coexista afectare laringiană. Numărul de leucocite este foarte variabil, de la 6.000 la 30.000/mm^3. Durata bolii variază între 2-5 zile. Nu există complicaţii importante.

Faringita streptococică intră în discuţie la copilul peste vârsta de 2 ani. Debutul este adesea cu cefalee, dureri abdominale şi vărsături, febră ridicată (39-40 °C). În câteva ore de la debut, faringele devine roşu, apar tumefacţia amigdalelor şi exudatul amigdalian. Limfadenita cervicală anterioară apare precoce şi este dureroasă. Febra durează 1-4 zile. Boala durează 7-10 zile. Semne negative: conjunctivita, rinoreea, tusea, răguşeala (toate prezente în faringita virală); prezenţa a două sau mai multe dintre aceste simptome şi semne sugerează etiologia virală a faringitei. Copilul mic face o formă mai severă de boală, de obicei cu febră ridicată (39 °C), care durează câteva zile şi poate continua, cu aspect neregulat, timp de 4-8 săptămâni! În aceste cazuri, complicaţiile locale sunt obişnuite în cursul evoluţiei.

Diagnostic diferenţial. Culturile faringiene reprezintă singura metodă de a diferenţia faringita virală de cea streptococică. Totuşi, copilul sănătos poate fi purtător faringian de streptocop grup A, de aceea culturile pozitive nu sunt întotdeauna concludente. Când există exudat membranos pe amigdale şi faringe, trebuie făcute culturi pentru bacilul difteric. Mononucleoza infecţioasă, herpangina şi febra adenofaringoconjunctivală (infecţie cu adenovirusuri), trebuie luate în considerare.

Complicaţii. Complicaţia comună, deşi rar întâlnită, a faringitei acute virale este otita medie supurată (suprainfecţie bacteriană). Faringita streptococică poate determina complicaţii locale imediate: limfadenită, abces periamigdalian, sinuzită, otită medie supurată. Complicaţiile „la distanţă" pot fi glomerulonefrita şi reumatismul articulat acut (acestea evoluează după un interval „liber", ca boli poststreptococice).

Tratament. Faringita acută virală beneficiază de tratament simptomatic, care include hidratarea bolnavului pe cale orală, combaterea febrei şi durerilor faringiene cu paracetamol 20 mg/kg/zi, aspirină 30-50 mg/kg/zi sau ibuprofen 10-40 mg/kg/zi.

Tratamentul faringitei acute streptococice se face cu penicilina G injectabilă i.m., în doză de 800.000 UI/zi sub vârsta de 12 ani şi 1.200.000 UI/zi peste această vârstă, doză repartizată în 4 prize/zi, timp de 7 zile, sau cu penicilină V pe cale orală, 200.000-300.000 UI/doză – administrate de 4 ori/zi, cu 20 minute înaintea meselor, timp de 10 zile.

Bolnavii alergici la penicilină pot fi trataţi cu eritromicină 30-40 mg/kg/zi, doză administrată pe cale orală, în 4 prize, timp de 7 zile.

Faringitele bacteriene (inclusiv cea streptococică) beneficiază şi de tratament cu ceclor (Cefaclor) – suspensie orală – în doză de 30-50 mg/kg/zi, repartizată în 3 prize, timp de 5-7 zile, amoxicilină (50-100 mg/kg/zi), amoxiklav sau augmentin (amoxicilină + ac. clavulanic), cefalosporine orale de generaţia I sau derivate de ultimă generaţie de eritromicină, cum sunt claritromicina (Clacid) 15 mg/kg/zi în două prize, azitromicina (Sumamed) 10 mg/kg/zi, priză unică, 3 zile sau Wilprafen (Josamicină) 30-50 mg/kg/zi. Tratamentul antibiotic urmăreşte sterilizarea infecţiei faringiene bacteriene, dar nu necesită confirmare bacteriologică.

Adenoidita acută. Hipertrofia adenoidiană cronică (vegetaţii adenoide)

Amigdala faringiană face parte din cercul de ţesut limfatic cunoscut sub numele de inelul Waldeyer. Hipertrofia ţesutului adenoidian se soldează cu mase de dimensiuni variabile, în general peste 2-3 cm diametru, care ocupă cavumul (porţiunea superioară boltită a nazofaringelui), interferă trecerea aerului prin fosele nazale şi obstruează orificiile mediale ale tubei lui Eustachio.

Manifestări clinice. Respiraţia de tip oral şi rinita persistentă sunt cele mai caracteristice manifestări. Respiraţia orală poate fi prezentă numai în timpul somnului, în special în decubit dorsal, poziţie în care apare şi sforăitul. Când hipertrofia adenoidiană este importantă, copilul respiră oral şi în cursul zilei, stă cu gura deschisă, apare uscăciunea mucoasei nazale şi orale. Vocea este alterată (nazonată, capitonată), respiraţia este dificilă, de obicei există tuse nocturnă chinuitoare, din cauza iritaţiei faringelui şi laringelui de către aerul inspirat pe cale orală. Bolnavul are rinită recurentă sau cronică. Gustul şi mirosul sunt afectate. Afectarea auzului este obişnuită şi constă în hipoacuzie. Se asociază frecvent otita medie recurentă sau cronică prin obstruarea orificiului tubei lui Eustachio. Când hipertrofia adenoidiană este foarte voluminoasă sau în timpul infecţiilor acute, când dimensiunile ţesutului adenoidian cresc şi mai mult prin

edem şi exsudat inflamator, sugarul şi copilul mic prezintă semne de insuficienţă respiratorie, cu retracţii intercostale şi dilatare preinspiratorie a aripilor nasului. Aceşti copii prezintă riscul accentuării insuficienţei respiratorii (hipoxie, hipercapnie, acidoză) în timpul somnului, când pot face şi perioade de apnee.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu mărirea de volum a ţesutului adenoidiian din hipersensibilitatea la laptele de vacă, obezitatea accentuată, macroglosia, malformaţia Pierre Robin (limba jos implantată), tumora de cavum.

Examenul ORL este esenţial pentru diagnostic, evidenţiindu-se dimensiunile ţesutului adenoidian prin palpare digitală sau prin rinoscopie posterioară. Se exclude astfel prezenţa unui corp străin în fosele nazale, care ar putea fi responsabil de obstrucţia nazală.

Tratamentul hipertrofiei adenoidiene cronice (vegetaţii adenoide) constă în adenoidectomie, ale cărei indicaţii sunt: respiraţie orală persistentă, voce nazonată, facies adenoidian, otită medie recurentă sau cronică, hipoacuzie (când cauza adenoidiană este dovedită), rinofaringite persistente sau recurente, episoade repetate de adenoidită acută.

Tratamentul adenoiditei acute (infecţie acută bacteriană a ţesutului adenoidian) constă în administrarea unuia dintre următoarele antibiotice: ceclor (Cefaclor) – suspensie orală, în doză de 30-40 mg/kg/zi, 5-7 zile, amoxicilină – suspensie orală, 50 mg/kg/zi, ampicilină pe cale orală 50-100 mg/kg/zi, augmentin (50 mg/kg/zi).

Tratamentul simptomatic constă în hidratarea bolnavului pe cale orală, dezobstrucţia nazală cu soluţie efedrinată 0,5-1% în ser fiziologic, instilată intrazanal înaintea meselor şi combaterea febrei cu paracetamol 20 mg/kg/zi sau ibuprofen 10-40 mg/kg/zi, administrat în 3 prize.

Sinuzita

Celulele etmoidale anterioare şi posterioare şi antrul în sinusurile maxilare sunt prezente de la naştere şi au dimensiuni suficiente pentru a găzdui infecţii. De obicei, sinusul sfenoidal nu are importanţă clinică până la vârsta de 4-5 ani şi nici sinusurile frontale, până la vârsta de 6-10 ani.

Sinusurile paranazale sunt sediul unui proces exsudativ în toate infecţiile acute virale ale mucoasei nazale, situaţie în care afectarea lor nu persistă, de regulă, mai mult decât infecţia nazală.

Sinuzita acută bacteriană

Definiţie: colecţie purulentă în unul sau mai multe sinusuri, manifestă clinic la 3-5 zile după o rinită acută.

Sinusurile cel mai frecvent afectate sunt cele maxilare şi cele etmoidale. Incidenţa sinuzitelor acute şi cronice este mai mare la şcolar şi adolescent.

Etiologie. Germenii bacterieni cei mai frecvenţi sunt pneumococul, *Haemophilus influenzae* şi stafilococul, acesta din urmă în special în etmoiditele nou născutului şi sugarului mic. Uneori, sunt identificaţi şi germeni anaerobi. Factorii favorizanţi pentru infecţia sinusală includ: factori alergici, drenaj sinusal defectuos prin deviaţie de sept, factori constituţionali şi de mediu.

Manifestări clinice. Semnele generale sunt nespecifice şi constau în febră, tuse, în special nocturnă, prin scurgerea secreţiilor purulente în nazofaringe. Nou născutul şi sugarul mic cu etmoidită pot prezenta semne de insuficienţă respiratorie prin obstruarea foselor nazale cu secreţii purulente abundente. „Răcelile" recurente însoţite de secreţii purulente pot semnifica reale recurenţe ale sinuzitei. Copilul mare acuză adesea cefalee. Semnele locale constau în durere sau senzaţie de presiune localizate în zona sinusurilor afectate, însoţite uneori de edem la acest nivel. Etmoidita acută a nou născutului şi sugarului este în mod obişnuit însoţită de celulită periorbitală cu edem şi eritem al părţilor moi. Edemul „rădăcinii nasului" este evocator pentru diagnostic.

Diagnostic. Examenul ORL (prin rinoscopie anterioară şi posterioară) precizează diagnosticul, evidenţiind secreţii purulente la nivelul meaturilor nazale. Examenul radiologic poate evidenţia opacitatea sinusurilor sau/şi îngroşarea marcată a mucoasei acestora. Puncţia sinusală este inutilă pentru diagnostic. Ea a fost înlocuită cu succes de endoscopia sinusală. Examinarea frotiului direct din secreţiile recoltate poate arăta prezenţa neutrofilelor în infecţiile bacteriene sau predominenţa eozinofilelor în sinuzitele alergice. Examenul bacteriologic al secreţiilor sinusale este util pentru precizarea etiologiei. Culturile nazale nu se corelează cu cele din aspiratul sinusal şi deloc cu cele din aspiratul traheal.

Tratament. Tratamentul local este de cea mai mare importanţă şi constă în:

a. Aspiraţia secreţiilor purulente;
b. Tratament decongestionant prin instilaţii nazale cu ser fiziologic efedrinat 0,25-0,5% de 4 ori/zi, timp de 5-6 zile;
c. Drenajul sinusal prin puncţie (numai la copilul mare) este justificat dacă manifestările locale şi generale sunt persistente;
d. Aspiraţie prin endoscopie sinusală.

Medicamentele antihistaminice pot fi utile în sinuzitele alergice. Indicaţiile tratamentului antibiotic sunt:

a. Secreţii purulente abundente, în special la nou născuţi, sugari mici şi distrofici febrili;
b. Febră persistentă;
c. Manifestări locale şi generale zgomotoase (celulită orbitală);
d. Durata prelungită sau recurenţa frecventă a bolii.

În general, se recomandă tratamentul cu ceclor (Cefaclor), 30 mg/kg/zi, administrat pe cale orală în 3 prize, ampicilină 50-150 mg/kg/zi per os, în patru prize (la sugari este indicată administrarea parenterală), augmentin, în doză de 50 mg/kg/zi. Tratamentul antistafilococic cu oxacilină

100-200 mg/kg/zi i.v., în 4 prize, este indicat în etmoiditele nou născutului şi sugarului.

Tratamentul parenteral cu cefalosporine de generaţia a-II-a şi a-III-a poate fi necesar, mai ales dacă există suspiciunea de evoluţie a infecţiei spre osteită sau abces cerebral (în etmoidita supurată a sugarului mic).

Otita medie

Otita medie acută reprezintă inflamaţia acută *bacteriană* a urechii medii, a cărei evoluţie spontană este spre supuraţie şi perforare a timpanului.

Incidenţa otitei medii acute este crescută în perioada copilăriei, astfel că unul din 6 copii face otită medie în primul an de viaţă şi numai unul din 10 copii între 1 şi 6 ani, vârstă după care incidenţa scade.

Otita medie este o complicaţie frecventă a rinitei şi rinofaringitei acute. Principala cale de infectare a urechii medii este prin tuba lui Eustachio. Următoarele particularităţi anatomo-funcţionale ale acesteia la sugar şi copilul mic favorizează accesul infecţiei către casa timpanului: traiectul scurt şi orizontalizat, diametrul mare, consistenţa redusă a suportului cartilaginos, tonusul redus al muşchiului tensor al vălului palatin (principalul dilatator al tubei lui Eustachio). Obstrucţia tubei lui Eustachio se realizează cu mai multă uşurinţă la copil consecutiv inflamaţiei mucoasei şi acumulării de secreţii. Acestea au ca efect împiedicarea drenajului secreţiilor din casa timpanului în nasofaringe şi modificarea echilibrului dintre presiunea atmosferică şi cea din urechea medie. Contaminarea urechii medii cu secreţii din nasofaringe prin tuba lui Eustachio se face prin reflux (în timpul plânsului sau suflării nasului) sau prin aspirare (presiune redusă în casa timpanului).

Etiologie. Urechea medie – care poate fi privită ca un sinus aerian accesoriu – este frecvent sediul unui proces inflamator exudativ de etiologie *virală*, în cursul infecţiilor rinofaringiene. Etiologia bacteriană a otitei medii este dominată de infecţia cu *Streptococcus pneumoniae* (28-55% dintre cazuri). *Haemophilus influenzae* este responsabil de 20% dintre cazuri, procent care se reduce o dată cu creşterea în vârstă. *Streptococul ß-hemolitic grup A, Stafilococul auriu, Moraxella (Branhamella) catharalis* sunt responsabili fiecare de aproximativ 5% dintre cazuri. În circa 25% din cazuri, culturile din secreţia otică sunt sterile. La nou născut, în 20% dintre cazuri culturile din puroiul otic evidenţiază enterobacili Gram negativi.

Factorii de risc pentru apariţia otitei cu pneumococ sunt reprezentaţi de sexul masculin, frecventarea unei unităţi de preşcolari (creşă), absenţa alimentaţiei naturale, expunerea pasivă la fumat, fraţi cu otită recurentă, starea de purtător nazofaringian de pneumococ. Această situaţie este frecvent întâlnită la copilul mic (44% dintre toţi copiii sub 6 ani) şi se constată la 60-80% dintre preşcolarii care frecventează o colectivitate de copii de aceeaşi vârstă. S-a constatat că peste 70% dintre aceşti purtători, cu vârsta mai mică de 3 ani, aveau deja cel puţin un episod de otită medie. Incidenţa infecţiei cu pneumococ multirezistent la antibiotice betalactamice este foarte mare la această categorie de copii. Starea de purtător faringian de pneumococ este un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea otitei medii cu fenotipuri rezistente la antibiotice, ceea ce creşte procentul otitelor nerezolvate după primul episod. S-a demonstrat o scădere semnificativă a cazurilor de otită la grupele de sugari şi copii vaccinaţi cu vaccin antipneumococic conjugat (vezi capitolul 4).

Manifestări clinice. Boala apare, de obicei, în cursul evoluţiei unei infecţii acute a căilor respiratorii superioare care durează de câteva zile. Principalele 3 semne ale bolii sunt: otalgie, febră şi diminuarea auzului (acuzată de copilul de vârstă mai mare). La sugar, simptomatologia este nespecifică, otalgia se manifestă prin agitaţie, ţipăt, refuzul alimentaţiei, adesea se asociază vărsături, scaune diareice, uneori stare toxică. În evoluţie poate apărea secreţie purulentă în conductul auditiv (otoree purulentă) însoţită de obicei de scăderea febrei şi ameliorarea tranzitorie a stării generale. Orice sugar şi copil mic cu febră de origine nedeterminată trebuie examinat pentru infecţia urechii medii. Diagnosticul de precizie este stabilit prin examenul ORL care evidenţiază următoarele modificări ale membranei timpanului: hiperemie, pierderea luciului (opacifiere), bombare şi diminuarea motilităţii. Otoreea purulentă este însoţită de perforarea membranei timpanului. Este importantă identificarea agentului patogen etiologic prin aspirarea secreţiei din casa timpanului (puncţie timpanică) şi examenul bacteriologic al acesteia, dar astfel tratamentul se întârzie nedorit.

Principalele complicaţii ale otitei medii sunt *otita medie purulentă cronică* şi *otomastoidita (otoantrita)*, care pot conduce la afectarea auzului şi întârzierea dezvoltării vorbirii.

Otita cronică se manifestă prin otoree purulentă cronică (permanentă sau recurentă). Examinarea urechii evidenţiază perforarea centrală a timpanului, care nu are tendinţa la vindecare spontană după dispariţia puroiului din urechea medie şi, adesea, prezenţa unui colesteatom care întreţine supuraţia. Acesta este un granulom inflamator cu structură epitelială stratificată şi tendinţă la cheratinizare progresivă, care se impregnează secundar cu săruri de colesterol. Formarea colesteatomului este caracteristică infecţiilor cu bacili Gram negativi (Proteus, piocianic).

Otomastoidita se caracterizează prin localizarea procesului inflamator exudativ (purulent) la nivelul celulelor mastoidiene şi prin dezvoltarea osteitei necrozante a septurilor acestor celule. Această complicaţie este favorizată de formarea unui granulom inflamator în *additus ad antrum*, care împiedică drenajul exudatului din celulele mastoidiene.

Sunt recunoscute două forme clinico-evolutive ale otomastoiditei: cronică (latentă) şi acută. Otomastoidita latentă (mult mai frecventă) evoluează la sugarul mic,

cu grad avansat de distrofie, are evoluţie torpidă, în cursul ei domină manifestările clinice generale, care maschează semnele locale. Sugarul are creştere nesatisfăcătoare în greutate (curbă ponderală staţionară sau lent descendentă), tegumente palid-cenuşii, inapetenţă, vărsături şi diaree recurentă (toleranţă digestivă redusă), în contextul cărora pot surveni episoade severe de deshidratare acută (labilitate hidroelectrolitică marcată). De obicei, sugarul este afebril sau subfebril şi poate prezenta sau nu otoree recurentă. Sugarii distrofici cu această simptomatologie trebuie investigaţi pentru otomastoidită. Otomastoidita acută apare la sugarul mare cu stare de nutriţie de obicei bună. Se manifestă prin febră ridicată de tip septic, stare toxico-septică, agitaţie extremă. Examenul local evidenţiază tumefacţie retroauriculară cu caracter inflamator, expresie a abcesului mastoidian subperiostal care se poate exterioriza spontan.

Paralizia nervului facial, de cele mai multe ori tranzitorie, poate apărea uneori prin afectarea inflamatorie a porţiunii intrapetroase a acestuia. Paracenteza este obligatorie pentru diagnostic.

Procesele supurative intracraniene reprezintă complicaţiile de vecinătate cele mai severe ale otitei medii cronice şi ale otomastoiditei. Acestea sunt: meningita purulentă (otogenă), tromboflebita sinusului lateral, abcesul cerebral, abcesul subdural sau supradural. Diseminarea intracraniană a infecţiei se face pe cale vasculară (osteotromboflebita), prin extensie directă (osteita necrozantă) sau pe căi preformate (fereastra ovală, malformaţii ş.a.). Prezenţa acestor complicaţii se evidenţiază prin reapariţia febrei şi instalarea semnelor neurologice: redoarea cefei, convulsii, comă, hemiplegie, ataxie, tulburări ale vederii (la copilul mare) ş.a. Puncţia lombară şi examenul computer-tomografic (CT) cranian devin obligatorii pentru diagnostic. Pe de altă parte, orice copil cu infecţie intracraniană (meningită recurentă, abces cerebral) trebuie investigat pentru otomastoidită.

Complicaţiile generale cele mai frecvente ale otomastoiditei sugarului sunt distrofierea progresivă (se creează astfel un cerc vicios) şi diseminarea pe cale hematogenă a infecţiei cu punct de plecare mastoidian: bronhopneumonie, infecţie urinară, septicemie. Otomastoidita este adesea unul din sediile metastatice ale unei infecţii cu diseminare hematogenă (sepsis), în special la sugarul de vârstă mică.

Tratamentul otitei medii supurate constă în drenarea puroiului din casa timpanului prin timpanocenteză, timpanostomie cu plasarea unui tub de drenaj şi administrarea de antibiotice. Pentru tratamentul iniţial al primei otite la sugarul eutrofic, copil mic şi şcolar, se recomandă folosirea unuia din următoarele antibiotice cu administrare orală, pentru o perioadă de 7 zile: ceclor (Cefaclor) 40-50 mg/kg/zi, ampicilină 100 mg/kg/zi sau amoxicilină 80-90 mg/kg/zi. Dacă acest tratament nu determină ameliorarea simptomatologiei, se poate suspecta infecţie cu *Haemophilus influenzae* rezistent (secretor de β-lactamază) şi se recomandă augmentin (amoxicilină + acid clavulanic) în doză de 80 mg/kg/zi, administrat eventual injectabil sau cefalosporine de generaţia a II-a – a III-a, administrate parenteral.

Pentru sugarul distrofic este de preferat tratamentul injectabil cu penicilina G 600.000-800.000 UI/zi sau ampicilină 100 mg/kg/zi timp de 7-10 zile. În formele severe (toxico-septice) sau în otite recurente se recomandă asocierea celui de al doilea antibiotic cu spectru de acţiune asupra germenilor Gram negativi, şi anume gentamicină 5 mg/kg/zi sau un alt antibiotic din grupa aminoglicozidelor. Ca alternative terapeutice se pot cita cefalosporinele de generaţia a II-a sau a III-a (cefuroxim, cefotaxim, cefoperazonă, ceftazidim etc.).

Tratamentul simptomatic constă în administrare de analgezice, antipiretice, căldură locală, sedare cu fenobarbital 5-6 mg/kg/zi. Vindecarea otitei, confirmată de evoluţia clinică şi examenul ORL, se aşteaptă după 7-10 zile de tratament antibiotic (infecţie întotdeauna bacteriană!).

Inserţia unui tub de drenaj de timpanostomie (fig. 9.6.) nu este suficient de frecvent utilizată în practica pediatrică ORL din ţara noastră. Indicaţia majoră de inserţie a tubului de drenaj este otita medie persistentă şi se estimează că acest drenaj ar putea preveni eventualele defecte de auz, întârzierea vorbirii şi posibile probleme de inserţie socială. Miringotomia cu inserţia unui tub de drenaj de timpanostomie este foarte frecvent practicată în SUA, începând cu vârsta de sugar mic. Indicaţia majoră este reprezentată de otoreea cu durată de peste 3 luni. Există discuţii în literatură referitoare la utilitatea adenoidectomiei şi/sau tonsilectomiei în momentul inserţiei tubului în aceste otorei prelungite; s-a demonstrat şi recent că aceste intervenţii chirurgicale care se practică în ţara noastră de mai multe decenii, au efect favorabil în „stingerea" procesului otitic. Nu se va pierde din vedere investigarea infecţiei HIV la un copil cu otoree cronică, aceasta putând fi unul din motivele de prezentare la medic a unui copil infectat HIV.

Cele mai multe beneficii se aşteaptă de la măsurile profilactice care să scadă incidenţa otitelor şi acestea par să fie reprezentate în acest moment de vaccinarea cu vaccin antipneumococic conjugat.

Fig. 9.6. Sediul timpanic de inserţie a tubului de timpanostomie pentru drenaj.

INFECŢII ACUTE ALE CĂILOR AERIENE INFERIOARE

Infecţii acute ale laringelui şi traheii

Infecţiile respiratorii cu această localizare au o mare incidenţă la copil şi se disting prin frecvenţa cu care produc scăderea apreciabilă a lumenului acestui conduct aerian unic, datorită particularităţilor sale anatomice la sugar şi copil mic. Susceptibilitatea vârstelor mici la obstrucţie laringiană rezultă din dimensiunile reduse ale laringelui în totalitate şi din tendinţa edemului inflamator de a se extinde rapid în toată regiunea.

Severitatea şi întinderea procesului infecţios determină sediul obstrucţiei în tractul laringo-traheo-bronşic.

Obstrucţia inflamatorie a laringelui determină un tablou clinic particular şi caracteristic, comun pentru un grup heterogen de afecţiuni (de obicei infecţii acute), cunoscut sub termenul generic de *crup*. Acesta se caracterizează prin *tuse* aspră, bitonală, *voce răguşită* şi *stridor inspirator*. Vocea răguşită este determinată de afectarea inflamatorie a corzilor vocale. Stridorul este un zgomot aspru, audibil în special în timpul inspirului, produs de turbulenţa fluxului de aer care străbate o zonă îngustată a căilor aeriene şi de vibraţia structurilor acestora. Stridorul care se modifică o dată cu poziţia capului şi gâtului sugerează leziune supraglotică, în timp ce leziunile obstruante subglotice determină de obicei un stridor mai accentuat în timpul plânsului şi diminuat, până la dispariţie, în timpul somnului. Aceste modificări ţin de creşterea, respectiv scăderea ratei fluxului de aer în timpul inspirului. Stridorul, care însoţeşte toate tipurile de *crup*, este atât de pregnant, încât medicul îşi dă seama de la prima examinare că este vorba de o boală inflamatorie acută a laringelui.

Copilul cu obstrucţie laringiană are aproape întotdeauna un grad de retracţie suprasternală şi/sau supraclaviculară. Această deprimare inspiratorie a părţilor moi din zonele menţionate se datoreşte gradientului de presiune a aerului din trahee şi cel atmosferic, gradient generat de leziunea obstructivă a laringelui.

Crupul poate fi însoţit de semne de insuficienţă respiratorie acută de tip obstructiv superior.

Aşa cum a fost subliniat, rareori o infecţie respiratorie a sugarului şi copilului mic se limitează la o singură regiune anatomică, afectând adesea, concomitent cu laringele, atât căile respiratorii superioare cât şi căile aeriene inferioare (trahee, bronhii). De aceea, nu poate fi respectată strict o clasificare bazată pe criterii anatomice. Cu toate acestea, nu numai din motive didactice, ci şi pentru personalitatea lor clinică, este justificată izolarea câtorva entităţi în cadrul infecţiilor acute non difterice ale regiunii laringotraheale: epiglotita, laringita catarală, laringo-traheobronşita, laringita spasmodică.

Epiglotita

Epiglotita acută este definită ca celulita bacteriană rapid progresivă localizată la epiglotă şi ţesuturile regiunii supraglotice, care îngustează periculos lumenul căilor aeriene superioare, cu risc major de obstrucţie completă. Este o afecţiune foarte gravă, cu evoluţie fulminantă, uneori dramatică, cu prodroame puţine care surprind copilul în plină stare de sănătate aparentă şi îi pun viaţa în pericol. *Este o mare urgenţă pediatrică.*

Etiologia epiglotitei este bacteriană, agentul etiologic fiind *Haemophilus influenzae tip B* în 95% dintre cazuri. Agentul patogen determină de obicei o infecţie sistemică cu hemoculturi pozitive. Mult mai rar, boala poate fi provocată de streptococ grup A, pneumococ şi stafilococ.

Manifestări clinice. Epiglotita afectează mai frecvent copiii cu vârste cuprinse între 2 şi 7 ani. Debutul bolii este brutal (în interval de 3-4 ore), în plină stare de sănătate aparentă. Manifestări prodromale de infecţie acută uşoară a căilor respiratorii superioare sunt prezente în numai 25% dintre cazuri. În familia copilului nu există alţi bolnavi cu semne de infecţie respiratorie. Instalarea rapidă a insuficienţei respiratorii poate fi prima manifestare la copilul mic. Se notează febra ridicată 39,5-40 °C, afectarea stării generale, letargie, copilul refuză să bea lichide şi să mănânce, din cauza durerilor mari faringiene. Disfagia este însă acuzată numai de copilul mai mare, capabil să o descrie. Din cauza tulburărilor de deglutiţie, saliva se scurge din gura copilului, care este permanent întredeschisă. Acest element al examenului clinic este deosebit de important pentru diagnostic, *epiglotita fiind singura entitate clinică în care se asociază sialoree cu stridor.* Stridorul inspirator, mai puţin sonor decât în crupul subglotic, este însoţit de dilatare preinspiratorie (bătăi) ale aripilor nasului şi depresiunea inspiratorie a părţilor moi ale regiunii toracice superioare. Vocea şi tusea sunt capitonate, estompate, spre deosebire de caracterul lor aspru din obstrucţiile subglotice (tabelul 9.1.). Copilul evită să vorbească („vorbire dureroasă"). Copilul mic poate avea o poziţie caracteristică, cu hiperextensia capului, fără semne de iritaţie meningeală. Copilul mare adoptă poziţia şezând, aplecat către înainte.

Insuficienţa respiratorie este rapid progresivă, hipoxia conducând la sete de aer, anxietate, cianoză, tahicardie şi comă hipoxică. Agravarea hipoxiei epuizează bolnavul, prin efortul depus pentru asigurarea ventilaţiei; la un moment dat, stridorul şi efortul respirator diminuă, paralel cu accentuarea cianozei şi alterarea periculoasă a stării de conştienţă.

Evoluţia rapidă (ore), absenţa prodroamelor, calitatea particulară a stridorului şi tusei, vârsta debutului, etiologia şi alte elemente clinice şi paraclinice deosebesc epiglotita de alte forme de crup.

Diagnostic pozitiv. Aspectul clinic al bolnavului cu epiglotită acută severă nu se uită uşor. Examenului clinic,

Tabel 9.1. Diagnosticul diferenţial al obstrucţiei căilor aeriene superioare

DUPĂ SEDIUL OBSTRUCŢIEI	SUPRAGLOTIC	SUBGLOTIC
AFECŢIUNEA	Epiglotită, abces periamigdalian, abces retrofaringian	Crup, angioedem, corp străin, traheită
Stridor	Discret	Puternic, zgomotos
Voce	Capitonată	Răguşită, aspră
Disfagie	Da	Nu
Poziţie ridicată (în şezut) sau postură „în arc"	Da	Nu
Tuse „lătrătoare" (bitonală)	Nu	Da
Febră	Ridicată (40 °C)	Modestă (38 °C)
Stare toxică	Da	Nu, numai în traheita bacteriană
Trismus	Da	Nu
Edem facial	Nu	Da, numai în angioedem

descris anterior, i se asociază modificări caracteristice constatate la examenul ORL. Epiglota inflamată este mult mărită de volum, intens edematiată, de coloraţie roşie-cireşie, lucioasă. Laringoscopia evidenţiază, de asemenea, inflamaţia intensă a ţesuturilor vecine: pliuri aritenoide şi aritenoepiglotice, corzi vocale şi chiar regiunea subglotică. Examinarea laringelui prin laringoscopie directă trebuie efectuată într-un serviciu cu posibilităţi de reanimare cardio-respiratorie, inclusiv de intubare şi traheotomie de urgenţă, deoarece, în timpul acestei manevre, bolnavul poate face laringospasm cu obstrucţie acută completă şi stop cardiorespirator.

Înaintea examinării laringelui, se recomandă efectuarea radiografiei de profil a regiunii cervicale, care permite vizualizarea edemului epiglotei şi „pensarea" spaţiului retrofaringian. Executarea şi interpretarea unei astfel de radiografii reclamă personal medical cu experienţă. Bolnavul trebuie să fie însoţit la serviciul de radiologie de către un cadru medical dotat cu cele necesare pentru intubare nazotraheală, la nevoie.

În majoritatea cazurilor este prezentă leucocitoza importantă cu polimorfonucleare şi deviere la stânga a formulei leucocitare. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută, proteina C reactivă este pozitivă (infecţie bacteriană).

În 50% dintre cazuri există bacteriemie cu *Haemophilus influenzae*, de aceea hemocultura face parte din protocolul de investigare a bolnavului cu epiglotită. *Haemophilus influenzae* încapsulat tip B poate fi izolat de obicei şi în culturi din secreţiile nazale şi faringiene; se va face antibiograma, dată fiind rezistenţa posibilă a germenului la unele antibiotice. Antigenul capsular poliribozofosfat al *Haemophilus influenzae* poate fi rapid identificat în sânge şi/sau urină, prin tehnica contraimunelectroforezei.

Infecţiile concomitente sunt neobişnuite: pot apărea, totuşi, adenită cervicală, pneumonie, otită şi, mai rar, meningită, artrită septică. Acestea pot fi interpretate şi drept complicaţii ale bolii.

Prognosticul epiglotitei nediagnosticate la timp şi netratate este sever, grevat de o rată înaltă de mortalitate (peste 25% în unele statistici). Moartea poate surveni prin şoc toxicoseptic, prin obstrucţie laringiană sau prin complicaţii ale traheotomiei. Totuşi, dacă diagnosticul este prompt şi tratamentul corespunzător este administrat înainte ca bolnavul să fie muribund, evoluţia este excelentă.

Tratament. Bolnavul cu epiglotită trebuie spitalizat de urgenţă.

Prioritatea terapeutică absolută în faţa evidenţei epiglotitei constă în *restabilirea permeabilităţii căilor aeriene*, prin intubaţie nasotraheală sau, la nevoie, traheotomie, chiar dacă gradul insuficienţei respiratorii nu este foarte sever la prima evaluare. Imediat după intubare, semnele de insuficienţă respiratorie dispar, copilul se linişteşte şi, de obicei, adoarme. Durata intubării depinde de evoluţia clinică şi de durata tumefierii epiglotei – evidenţiată prin examinări frecvente cu laringoscopie directă – dar în general este necesară timp de 2-3 zile. După extubare este posibilă recrudescenţa unor manifestări de insuficienţă respiratorie de tip obstructiv, care pot fi controlate cu hidrocortizon hemisuccinat 50-100 mg/24 de ore, administrat i.v. şi cu aerosoli cu epinefrină racemică.

Antibioterapia este obligatorie şi trebuie iniţiată de urgenţă, etiologia bacteriană fiind sigură. Se recomandă ampicilina (150-200 mg/kg/zi) administrată în PEV. Deoarece au fost izolate suşe de *Haemophilus influenzae* rezistente la aminopeniciline, se va asocia cloramfenicol hemisuccinat, în doză de 100 mg/kg/zi, administrat i.v. Ca medicaţie alternativă, pot fi utilizate augmentin (amoksiclav, bioclavid) (amoxicilină + acid clavulanic) 50-80 mg/kg/zi sau cefuroxim (Zinacef) 100 mg/kg/zi. Durata tratamentului antibiotic este de 7-10 zile.

Toţi bolnavii beneficiază de *oxigenoterapie*.

Corticoterapia administrată i.v. este controversată, dar experienţa a dovedit că doze mari de hidrocortizon hemisuccinat, 10 mg/kg/doză, repetate la intervale scurte (2-3 ore) dacă evoluţia o impune, sunt eficiente în combaterea edemului. Rezultate bune se obţin cu metilprednisolon (Solumedrol) 10-30 mg/kg/doză sau dexametazonă 1 mg/kg/6 ore. S-a mai subliniat efectul favorabil al unei doze unice mari de dexametazonă (5-6 mg/kg).

Foarte disputată în literatură este valoarea terapeutică a *aerosolilor cu epinefrină racemică* administraţi în nebulizări pe mască sau cu presiune intermitent pozitivă, timp de 15 minute. Se folosesc soluţii 1/8 sau 0,5 ml epinefrină racemică 2,5% diluată în 3 ml de apă distilată (volum total 3,5 ml). Efectul decongestionant este imediat, dar de scurtă durată, fiind necesară repetarea manevrei după 2-3 ore.

Trebuie avută în vedere posibilitatea complicaţiilor pulmonare bacteriene, mai probabile la bolnavii intubaţi sau traheotomizaţi, care fac necesară prelungirea antibioterapiei iniţiale încă 7-10 zile după detubare.

Emfizemul mediastinal şi pneumotoraxul sunt complicaţii posibile ale traheotomiei, alături de infecţia pulmonară.

Laringita acută catarală

Laringita acută catarală este o boală infecţioasă de etiologie virală, frecvent întâlnită la sugar şi copil. Boala debutează caracteristic prin infecţie a căilor respiratorii superioare (obstrucţie nazală, coriză, tuse), în evoluţie apar răguşeala, tusea lătrătoare şi stridorul, care se accentuează în cursul nopţii. Copilul mare acuză disfagie. Bolnavul este afebril sau are febră mică (38 °C) şi nu prezintă semne de insuficienţă respiratorie. Acestea pot fi totuşi prezente la sugar, manifestate prin agitaţie, accentuarea stridorului, dispnee, tiraj suprasternal şi supraclavicular. Copilul mare, având alţi parametri anatomici şi de reactivitate, evoluează benign.

Examenul fizic este de obicei normal, cu excepţia congestiei faringiene şi eventual a semnelor de obstrucţie respiratorie superioară.

Examenul ORL evidenţiază edem inflamator al corzilor vocale şi ţesutului subglotic, principalul loc al obstrucţiei.

Boala este în general uşoară şi durează 3-4 zile.

Tratamentul se limitează la repausul corzilor vocale (comunicarea se va face doar cu voce şoptită). Se consideră a avea rezultat terapeutic bun inhalarea de aburi calzi.

Laringotraheobronşita acută (crupul viral, laringita acută subglotică, crupul infecţios nondifteric)

Multitudinea denumirilor sinonime acoperă un tablou clinic caracteristic, având ca manifestări majore tusea aspră, vocea răguşită, stridorul, coborârea inspiratorie a laringelui, retracţii ale părţilor moi suprasternal şi supraclavicular, fenomene de insuficienţă respiratorie de tip obstructiv superior. Simptomatologia se datoreşte în întregime edemului inflamator al regiunii subglotice, care determină îngustarea critică a acesteia în inspir, având ca efect tulburări de ventilaţie (hipoxie). În aceste cazuri, tulburările inflamatorii ale zonei supraglotice sunt minore sau lipsesc.

Crupul viral este forma cea mai comună de crup.

Etiologia este virală. Dintre virusurile cu tropism respirator, virusurile paragripale şi adenovirusurile acoperă 2/3 dintre cazuri, urmate fiind de virusul sinciţial respirator (VSR), rhinovirusuri, virusul gripal şi virusul rujeolic.

Perioada de vârstă cea mai afectată este între 6-36 de luni. Incidenţa crupului viral este mai mare la băieţi şi în anotimpul rece (în timpul epidemiilor de infecţii virale).

În 15% dintre cazuri există anamneză familială pozitivă de crup şi tendinţa la recurenţă la acelaşi copil.

Manifestări clinice. În majoritatea cazurilor, infecţia de căi aeriene superioare precede cu câteva zile afectarea faringiană. Secvenţa clinică este caracteristică: iniţial apar tuse aspră, lătrătoare, voce răguşită şi stridor intermitent. Lipsesc disfagia, hipertermia şi starea toxică. Cu cât edemul subglotic devine mai important, stridorul inspirator se accentuează – la început apare numai când bolnavul hiperventilează (agitaţie, plâns, efort fizic), apoi devine permanent. În această fază, stridorul nu este asociat obligatoriu cu dispnee. Pe măsură ce infecţia se extinde la trahee, bronşii şi bronşiole, dificultăţile respiratorii cresc, fiind afectată şi faza expiratorie care devine dificilă şi prelungită. Curând se instalează dispnee, inspirul devine penibil, zgomotos, asociat cu dilatare preinspiratorie a aripilor nasului, tiraj suprasternal, intercostal şi subcostal. Copilul devine agitat, anxios, tahicardic, semne ale insuficienţei respiratorii. Pe măsura accentuării hipoxiei, apare cianoza. Efortul respirator epuizează bolnavul, apar tulburări ale stării de conştienţă şi copilul devine letargic. Stridorul scade în intensitate (semn de agravare). Curând se adaugă bradipnee, bradicardie şi poate surveni moartea, din cauza hipoxiei severe.

Examenul fizic pulmonar evidenţiază diminuarea bilaterală a murmurului vezicular şi raluri bronşice diseminate provocate prin mobilizarea secreţiilor traheobronşice în timpul ventilaţiei. Monitorizarea numărului de respiraţii permite sesizarea din timp a tahipneei, ca prim semn de hipoxie. Agitaţia extremă a copilului are aceeaşi semnificaţie. Hipoxia mai este sugerată de tahicardie, paloare sau cianoză progresivă, alterarea senzoriului. PaO_2 este în aceste cazuri mai mică de 70 mmHg.

Examenul ORL evidenţiază edem inflamator al corzilor vocale şi mai ales al regiunii subglotice, care determină îngustarea importantă a căii aeriene la acest nivel. Radiografia de profil a regiunii cervicale este mai puţin valoroasă pentru diagnostic ca în epiglotită, dar poate evidenţia, eventual, îngustarea spaţiului subglotic.

Examenele de laborator nu aduc date indispensabile pentru diagnostic. Lipsesc semnele de infecţie bacteriană. Culturile pentru virusuri sau/şi determinarea prin imunofluorescenţă a anticorpilor antivirali permit identificarea agentului etiologic. Dozarea gazelor sanguine arată iniţial valori normale, ulterior putând indica hipoxie suficient

de severă pentru a se discuta oportunitatea ventilaţiei asistate: PaO_2 sub 60 mmHg, $PaCO_2$ peste 60 mmHg.

Diagnosticul pozitiv se bazează în principal pe date clinice (anamneză, simptomatologie respiratorie caracteristică crupului).

Diagnostic diferenţial. Crupul viral pune probleme de diagnostic diferenţial cu toate cauzele de stridor acut la copil (tabelul 9.2.).

Laringotraheita bacteriană (Chevalier-Jackson). Este mult mai rar întâlnită astăzi decât în momentul în care a fost descrisă (1936). Agenţii etiologici implicaţi sunt *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Stafiloccocus aureus* şi *Haemophilus influenzae.* Debutul clinic este identic cu cel al laringotraheitei virale, dar curând se adaugă semne clinice de infecţie bacteriană (febră ridicată, sindrom toxiinfecţios grav). Insuficienţa respiratorie de tip obstructiv se agravează progresiv şi se datoreşte afectării difuze a căilor aeriene inferioare (trahee, bronşii), care prezintă edem important al mucoasei şi submucoasei şi exsudat inflamator în cantitate mare, care devine crustos şi obstrucează mecanic căile aeriene.

Crupul difteric este determinat de *Corynebacterium difteriae* (bacilul Löffler) şi a devenit excepţional după vaccinarea antidifterică. Boala apare azi numai la copiii nevaccinaţi. Semnele şi simptomele bolii depind de sediul infecţiei şi starea de imunitate a bolnavului.

Diagnosticul diferenţial al crupului viral se face numai cu difteria laringiană. Tabloul clinic este comun tuturor formelor de crup, vocea este însă stinsă, capitonată, până la afonie. Faringolaringele este tapetat cu membrane difterice care în cazurile grave se extind în trahee şi bronşii.

Atenţia medicului va fi atrasă de asocierea stării generale alterate cu febră mică. Efectele exotoxinei difterice (care induce veritabila gravitate a bolii) asupra miocardului sau nervilor periferici sunt evidente clinic abia după 10-14 zile. Diagnosticul de difterie se susţine pe date clinice (debut cu febră şi disfagie moderate, false membrane foarte aderente cu tendinţă la extensie rapidă pe amigdalele palatine, vălul palatin şi apoi laringe, starea generală gravă). Izolarea şi identificarea bacilului difteric prin culturi este metoda esenţială pentru diagnosticul etiologic. Diagnosticul etiologic precoce şi instituirea tratamentului specific sunt de cea mai mare importanţă în crupul difteric.

Crupul rujeolic este relativ uşor de distins deoarece coincide cu maximul manifestărilor clinice ale bolii, când diagnosticul nu prezintă dificultate. Evoluţia poate fi fulminantă.

Tabel 9.2. Diagnosticul diferenţial în crup (După Jacob Hen. Jr., modificat).

	EPIGLOTITĂ	CRUP VIRAL	TRAHEITĂ BACTERIANĂ
Etiologie	*Haemophilus influenzae* 95%	90% viral	Streptococ, stafilococ, pneumococ (59%)
Epidemiologie	Sporadic	Epidemic, primăvara, toamna	Sporadic iarna şi primăvara
Vârstă	2-8 ani	1-3 ani	2 ani
Sex	M = F	M= F 1,5:1	M = F
Prodroame	Nu	IACAS	IACAS
MANIFESTĂRI CLINICE			
Tuse	Nu	60%	50%
Stridor	Moderat	Intens	Intens
Voce răguşită	Nu	20%	Nu
Disfagie	Da	Nu	Nu
Tiraj superior	Da	Da	Da
Stare generală	Toxică	Nu	Toxică
Postură particulară	Şezut, aplecat înainte	Decubit dorsal	Variabil
Febră	Hipertermie	Variabil	Hipertermie
Evoluţie	Rapidă	Lentă	Variabilă (lent-rapid)
Stop respirator	Risc crescut	Rar	25%
Durata spitalizării	5 zile	7 zile	21 zile
Recurenţă	Foarte rară	Posibilă	Rară
EXAMENE DE LABORATOR			
Leucocite /mm ^{3}	19000..22000	5000..11000	800..20000
Polimorfonucleare %	60-95	40-80	40-80
Proteina C reactivă	Pozitivă	Valori normale	Pozitivă
RADIOLOGIE			
Mărirea epiglotei	100%	Nu	Nu
Îngustarea subglotică	Nu	90..100%	60..100%
Infiltrare hilară	30%	10%	50%

Edemul laringian alergic este considerat cea mai severă manifestare sistemică a alergiei. Coincide cu edemul Quincke sau cu alte manifestări tipice ale unei reacţii alergice generalizate sau reacţii de tip anafilactic. Edemul subglotic poate apărea *după detubare* efectuată pentru anestezie generală sau tratamentul instrumental al unei forme de insuficienţă respiratorie.

Stridorul inspirator se mai poate asocia *tetaniei hipocalcemice* (rahitism, celiachie, hipoparatiroidie sau insuficienţă renală cronică). În aceste cazuri semnele de infecţie lipsesc. Hipocalcemia poate fi demonstrată pe ECG sau prin dozări biochimice; uneori, stridorul se limitează la un singur inspir zgomotos.

Abcesul retrofaringian la sugarul mic se prezintă ca insuficienţă respiratorie acută de tip obstructiv superior. Copilul are poziţie caracteristică, cu capul în hiperextensie pentru a-şi ameliora respiraţia. Sindromul toxiinfecţios grav şi examenul orofaringelui, specific modificat, permit diagnosticul acestei afecţiuni grave, care a devenit excepţională în era antibioticelor.

Aspirarea de corp străin în căile respiratorii debutează brusc, cu sufocare şi tuse violentă. Aparţinătorii descriu variat *sindromul de penetraţie în căile aeriene* dar, de obicei, anamnestic, se reţin perioada în care copilul (sub 12 ani de obicei) a rămas nesupravegheat, criza de dispnee paroxistică cu tiraj, tuse spasmodică, stridor. Dacă copilul supravieţuieşte acestui episod, urmează o perioadă caracteristică de linişte, după care se instalează manifestări de obstrucţie laringiană (edem supraadăugat) asociate adesea cu sindrom bronho-obstructiv de tip distal, *wheezing*.

Radiografia toracopulmonară furnizează date importante pentru diagnostic: hemitorace hiperclar de partea corpului străin, deplasarea mediastinului, colabarea unei părţi a plămânului sau chiar a unui întreg plămân. Mult mai rar, este evidenţiat un corp străin radioopac. Bronhoscopia este necesară pentru extragerea imediată a corpului străin.

Stridorul apărut la un copil cu arsură sau care a inhalat vapori fierbinţi impune intubaţie sau traheotomie de urgenţă.

Cauzele de *stridor cronic sunt* relativ uşor de eliminat prin anamneză. Se vor exclude astfel *cauzele congenitale* (malformaţii) sau *dobândite* – compresiuni extrinseci sau obstrucţii intraluminale (tumori, chisturi).

Complicaţiile crupului viral. Complicaţiile apar la aproximativ 15% dintre copiii cu crup viral. Cea mai obişnuită este extensia procesului infecţios spre alte regiuni ale tractului respirator, cum sunt urechea medie, bronşiolele, parenchimul pulmonar. Poate apărea pneumonie interstiţială, greu de diferenţiat de zonele de atelectazie secundară obstrucţiei. În cazurile cu insuficienţă respiratorie severă poate apărea bronhopneumonie prin aspiraţie de conţinut gastric. Rar apare pneumonie bacteriană secundară. Traheobronşita supurată este o complicaţie ocazională a crupului viral.

Prognosticul crupului viral este foarte bun.

Tratament. Crupul viral se poate prezenta cu diferite grade de severitate, în funcţie de care tratamentul poate fi făcut la domiciliu sau în spital. Indicaţia de spitalizare este obligatorie dacă bolnavul are semne de insuficienţă respiratorie (cianoză, tiraj, agitaţie), dacă are febră şi leucocitoză (posibilă epiglotită), dacă are sub 1 an, dacă din istoric reiese stenoza traheală sau hiperreactivitatea căilor respiratorii, dacă a avut crup recurent sau asociază stridor congenital, dacă are istoric de crup post-intubaţie, dacă are vârsta mai mare de 3-4 ani (epiglotita devine mai probabilă), dacă părinţii sunt necooperanţi, nu pot asigura îngrijire la domiciliu sau nu pot asigura transportul la spital în caz de agravare. Desigur că cea mai prudentă atitudine este cea de a recomanda internare tuturor formelor clinice de laringită subglotică.

Crupul viral nu necesită antibioterapie (atenţie însă la diagnosticul diferenţial cu epiglotita). Antibioticele nu sunt justificate nici în ideea prevenirii suprainfecţiei bacteriene.

Asigurarea unei atmosfere calde şi umede ameliorează suferinţa respiratorie (valoarea terapeutică a unei astfel de măsuri nu este însă suficient de argumentată, ca dovadă unii autori recomandă atmosfera cu aer rece).

Asigurarea aportului de lichide se face prin PEV. Gavajul este strict contraindicat, chiar dacă aportul de alimente este nesatisfăcător cantitativ.

Liniştea bolnavului este esenţială, pentru a se reduce efortul respirator, stridorul şi insuficienţa respiratorie. Se va accepta prezenţa mamei şi se vor reduce la minimum procedurile dureroase şi mai ales cele nenecesare, în scopul scăderii anxietăţii şi agitaţiei.

Se va evita însă sedarea bolnavului cu sedativele considerate clasice, deoarece au efect deprimant asupra centrilor respiratori (fenobarbital, diazepam ş.a.). Singurul sedativ acceptat numai în cazurile de agitaţie extremă este cloralhidratul, în doză de 10-15 mg/kg/doză, repetat la nevoie.

Cu toate că acţiunea lor rămâne controversată, corticosteroizii pentru administrare i.v. se recomandă în aceleaşi doze şi după aceleaşi scheme ca şi în epiglotita acută.

Aerosolii cu epinefrină racemică soluţie 2,5% se administrează ca şi în epiglotită, dar cu rezultate mai bune.

Indicaţiile de intubare traheală sau de traheotomie se bazează, de regulă, pe semne clinice de agravare care rezultă din monitorizarea pulsului, respiraţiei, culorii tegumentelor, agitaţiei şi tirajului. Dimensiunile sondei de intubaţie traheală sunt esenţiale pentru reuşită. Dacă sonda este de dimensiuni prea mari, există pericolul necrozei de presiune pe laringe, urmată de posibila stenoză subglotică. Dacă sonda are dimensiuni prea mici, apare rezistenţa prea mare la ventilaţie. Intubaţia este menţinută de obicei 3 zile, iar extubaţia va fi făcută în perioada de afebrilitate, când nu se mai aspiră secreţii pe sondă. Dacă necesităţile clinice impun o perioadă mai lungă de intubaţie, se va recurge la traheotomie.

Criteriile pentru ventilaţia artificială în crupul viral sunt considerate: $PaO_2 < 50$ mmHg în condiţiile aportului suplimentar de O_2, cianoza, $PaCO_2 > 55$ mmHg, acidoza progresivă, epuizarea fizică a copilului, tulburări ale conştienţei, tahicardie, tahipnee şi dacă obstrucţia severă a căilor aeriene nu răspunde favorabil la tratament.

Laringita spasmodică (crupul spasmodic recurent)

Entitate clinică de etiologie obscură, crupul spasmodic este întâlnit în practica pediatrică la o anumită categorie de copii, care fac episoade recurente de obstrucţie acută laringiană, cu debut nocturn, de obicei neasociate cu semne de infecţie respiratorie. Procesul patogenic esenţial este spasmul laringian.

Etiologia este considerată virală, unii autori etichetând-o drept alergie la virusurile paragripale. Sunt intricaţi şi factori alergici, mai ales la copiii cu „teren atopic", cu anamneză familială pozitivă pentru astm bronşic; unii dintre copii devin astmatici la vârste mai mari. Este supraadăugată o componentă psihogenă, în afara predispoziţiei familiale putându-se remarca profilul psihologic particular al acestor copii: anxioşi, excitabili.

Secvenţa clinică obişnuită este următoarea: copilul (1-3 ani) are stare bună şi se culcă „sănătos". El este trezit brusc în cursul nopţii de accese de tuse spasmodică, dispnee inspiratorie, stridor; vocea este răguşită. Dispneea se agravează remarcabil la excitanţi externi şi se poate adăuga cianoza. Simptomatologia durează câteva ore şi se ameliorează spre dimineaţă. În ziua următoare, copilul are stare generală foarte bună, dar persistă vocea răguşită şi tusea bitonală, fără stridor. Episodul acut se poate repeta în noaptea următoare şi simptomatologia are caracter recurent la intervale variabile.

Examenul fizic este sărac, lipsesc semnele de infecţie a căilor aeriene superioare. Laringoscopia directă evidenţiază edem palid „apos" al regiunii subglotice, iar dacă se administrează histamină, se poate demonstra hiperreactivitatea căilor aeriene. Autorii etichetează crupul spasmodic ca variantă a crupului viral, dar se deosebeşte de acesta prin debutul brutal în somn şi absenţa semnelor asociate de infecţie a căilor aeriene superioare.

Tratamentul crupului spasmodic se reduce la repaus vocal şi atmosferă umedă şi caldă (copilul va fi dus în camera de baie în care se lasă să curgă apă fierbinte în cadă). Deşi fenomenele spasmodice cedează spontan, la nevoie se pot administra corticosteroizi i.v. sau aerosoli cu epinefrină racemică sau izoproterenol.

Epidemiologie şi factori de risc în infecţiile respiratorii inferioare la copil

Bolile inflamatorii ale aparatului respirator sunt clasificate convenţional în boli ale căilor aeriene superioare şi boli ale căilor aeriene inferioare. Această clasificare prezintă infecţiile respiratorii respectând criterii anatomice peste care par să se suprapună criterii clinice, prognostice etc. Trebuie recunoscut că niciodată o infecţie respiratorie nu se limitează la o anumită structură anatomică şi, din acest punct de vedere, clasificarea suferă. S-a mai încercat să se utilizeze ca principiu de clasificare agentul etiologic, clasificare care s-a dovedit la fel de deficitară, acelaşi microorganism putând produce afectări respiratorii cu diferite sedii, după cum aceeaşi afecţiune poate fi produsă de diferiţi agenţi etiologici. Identificarea agentului etiologic în infecţiile respiratorii este o altă piatră de încercare pentru clinician şi culturile din spută, examenele serologice, puncţia pleurală şi cea pulmonară nu reuşesc să izoleze întotdeauna agentul patogen responsabil de îmbolnăvire.

Manifestările clinice ale unei infecţii respiratorii depind de regiunea anatomică a aparatului respirator afectată de boală, de severitatea reacţiei inflamatorii locale, de gradul de interesare a mecanismelor pulmonare de apărare antiinfecţioasă, precum şi de agentul etiologic.

Bolile inflamatorii ale aparatului respirator sunt cele mai frecvente boli ale copilului, incluzând peste 50% dintre toate afecţiunile pentru care este consultat medicul pediatru. Aceasta presupune un mare consum din bugetul de timp al medicului şi părinţilor copilului, tratamente costisitoare, spitalizare. Nu se va pierde din vedere că din statistici lipsesc bolile respiratorii uşoare, pentru care medicul nu este consultat.

Majoritatea covârşitoare a infecţiilor respiratorii este localizată la nivelul căilor aeriene superioare şi doar 5% sunt reprezentate de infecţiile căilor aeriene inferioare (laringotraheite, bronşite, bronşiolite şi pneumonii). Acest procent cumulează însă toate cazurile grave, inclusiv cele fatale, şi necesită spitalizare.

Un copil care dispune de mecanisme intacte de apărare antiinfecţioasă pulmonară contractează în medie 7-10 infecţii respiratorii/an, dintre care circa 3 se însoţesc de semne generale (febră). Incidenţa acestor infecţii este maximă între 2-4 ani şi scade pe măsură ce copilul înaintează în vârstă, ajungând ca, la 8-10 ani, să scadă la 4-6/an. Se consideră că această incidenţă depinde acum de desăvârşirea mecanismelor pulmonare de apărare antiinfecţioasă, care depăşesc rata riscului condiţionat de creştere a contactelor infecţioase, favorizată de viaţa în colectivităţi de copii.

Din totalul infecţiilor respiratorii (120/1000 copii/an pentru vârsta de 5 ani şi 30-50/1000 de copii/an la adolescenţă), laringotraheita reprezintă 2-3%, bronşiolita 1% şi pneumonia 1%.

În schimb, incidenţa infecţiilor căilor aeriene inferioare este de 43% pentru sugari, dar diferitele tipuri de îmbolnăviri sunt greu de evaluat, mulţi medici nefăcând distincţie între bronşiolită (pe care o consideră o pneumonie virală) şi pneumonie. Până la vârsta de 7 ani, 25-30% dintre copii au deja experienţa unei bronşiolite, iar între 7-12 ani, 6-8% dintre copii fac al doilea episod.

Agenţii etiologici ai infecţiilor acute respiratorii sunt virusurile în 90% dintre cazuri, pentru celelalte etiologii fiind responsabile bacteriile sau protozoarele. Virusurile cele mai întâlnite sunt virusul sinciţial respirator, virusurile gripale şi paragripale, adenovirusurile. Intră în statistici infecţii respiratorii cu *Mycoplasma pneumoniae* şi *Chlamydia*. Izolate la nivelul căilor respiratorii superioare, într-un episod acut infecţios, aceste virusuri sunt etichetate ca agenţi etiologici probabili, până la proba contrarie. Virusurile cu localizare în căile respiratorii inferioare produc toate tipurile de îmbolnăviri (laringotraheite, bronşite, bronşiolite şi pneumonii).

Bacteriile sunt incriminate mai rar (< 10%) ca agenţi etiologici. Deşi sunt izolate frecvent în căile respiratorii superioare ale copiilor, rolul lor etiologic este greu de demonstrat, în rândul populaţiei infantile existând un număr mare de purtători sănătoşi de germeni cu tropism respirator.

Cei mai întâlniţi sunt pneumococul, streptococul, stafilococul şi unii germeni Gram negativi. Bacteriile sunt agenţi etiologici pentru laringotraheite, bronşite şi pneumonii.

Tipul şi gravitatea infecţiei respiratorii depind de vârsta bolnavului şi de caracterele genetice constituţionale ale macroorganismului. Factorii legaţi de gazdă sunt de extremă importanţă pentru modularea aspectului clinic. Factorii constituţionali explică diferitele tipuri de răspuns inflamator.

Vârsta condiţionează incidenţa şi gravitatea îmbolnăvirii. Vârstele mici cumulează maximum de morbiditate şi maximum de mortalitate. Sub vârsta de 6 luni domină bronşiolitele, între 0-2 ani şi între 2-3 ani laringotraheita. Infecţiile de căi aeriene inferioare constituie una din primele cauze de mortalitate infantilă în ţara noastră. Pentru copiii internaţi, mortalitatea prin boli respiratorii este raportată într-un procent de 1-10% din cazuri.

Severitatea şi frecvenţa crescută a infecţiilor respiratorii acute sub vârsta de 6 luni se explică prin deficienţe ale imunităţii locale şi generale determinate de vârstă, diametrul redus al căilor aeriene şi complianţa mai mare a peretelui toracic.

Creşterea şi dezvoltarea aparatului respirator, spre deosebire de alte aparate şi sisteme, se desăvârşesc în mare măsură postnatal. Între 28-40 săptămâni de gestaţie cresc atât numărul, cât şi dimensiunea alveolelor. În acest interval iau naştere 2 generaţii de spaţii aeriene. Alveolele pulmonare de tip adult se întâlnesc abia la vârsta de 2 luni. Multiplicarea alveolelor continuă deci 2 luni după naştere şi întreg aparatul respirator se desăvârşeşte anatomic şi funcţional la vârsta de 6-7 ani. Interferarea acestui proces de creştere poate avea consecinţe severe pentru funcţionalitatea respiratorie. Orice compresiune intratoracică (hernie diafragmatică congenitală) sau extratoracică (anomalii reno-ureterale cu oligohidramnios), care are loc în timpul vieţii intrauterine, acţionând mecanic, tulbură maturaţia pulmonară postnatală şi induce hipoplazie pulmonară. Din aceste motive, vârsta *gestaţională* se corelează pozitiv cu numărul infecţiilor respiratorii. Prematurii cumulează mai multe infecţii respiratorii în primele 6 luni de viaţă decât copiii născuţi la termen. S-a demonstrat că prematurii cu greutate la naştere mai mică de 1500 g necesită spitalizări de 5 ori mai frecvente şi mai îndelungate pentru infecţii respiratorii, în comparaţie cu copiii născuţi cu greutate > 2500 g. Prematurii care supravieţuiesc bolii membranelor hialine au risc majorat cu 20% pentru bronşiolite sau bronhopneumonii.

Variaţia sezonieră a infecţiilor respiratorii trebuie reamintită, infecţiile virale, în special cele cu virus sinciţial respirator (VSR) fiind responsabile de epidemii de iarnă.

Dintre factorii constituţionali care cresc riscul de infecţii respiratorii citâm asocierea cu unele boli genetice (fibroza chistică), malformaţii pulmonare sau cardiovasculare, atopie, defecte locale ale apărării antiinfecţioase pulmonare.

Malformaţiile căilor aeriene inferioare cresc riscul infecţiei. Se ştie că există o legătură între tipul de diviziune al bronhiilor şi aerodinamica respiratorie, între ventilaţia segmentului pulmonar şi unghiul sub care se detaşează bronhia segmentară. Bronhia traheală are un traiect aberant, ieşind din peretele lateral drept al traheei (poate fi supranumerară sau înlocuieşte bronhia segmentară apicală dreaptă, este adesea stenotică, iar segmentul apical superior este hipoplazic). Prezenţa bronhiei traheale se exprimă clinic prin pneumonii recurente ale lobului superior drept. Responsabilitatea acestei anomalii pentru infecţii repetate este demonstrată de răspunsul favorabil care apare după ablaţia ei chirurgicală.

Deficitul congenital al cartilajului bronşic condiţionează un perete bronşic extrem de subţire, care este foarte compliant şi se colabează în expir. Manifestarea clinică constă în tuse persistentă şi *wheezing* recurent, sugerând infecţii respiratorii repetate. Bronhoscopia este metoda de diagnostic pentru această anomalie congenitală. *Pectus excavatum*, malformaţie structurală a cutiei toracice, nu este asociat cu anomalii ale funcţiei pulmonare. În cazurile în care se adaugă şi *wheezing* recurent, s-a constatat coincidenţa unei bronhomalacii segmentare.

Malformaţiile cardio-vasculare, în special cele cu şunt stânga-dreapta (defect septal atrial, defect septal ventricular, persistenţa canalului arterial), cresc fluxul sanguin pulmonar, cu atât mai mult cu cât debitul şuntului este mai mare şi realizează stază în circulaţia funcţională pulmonară. Aceasta constituie un important factor de risc pentru infecţiile respiratorii, edemul alveolar de orice cauză constituind un factor favorizant pentru pneumonii. Bolnavii cu boli congenitale de cord fac forme grave, uneori ameninţătoare de viaţă (mortalitate 10-37%), dacă se infectează cu virus sinciţial respirator şi este de dorit ca internarea acestor bolnavi pentru investigaţii să fie limitată în anotimpul rece, infecţiile nozocomiale cu virus

sinciţial respirator fiind practic inevitabile, dacă internările se prelungesc mai mult de 7 zile în perioadele epidemice. Diagnosticul diferenţial cu insuficienţa cardiacă este uneori greu de făcut în aceste cazuri, mai ales că infecţia căilor aeriene inferioare poate precipita decompensarea cardiacă şi ambele afecţiuni coexistă.

Atopia (martor fiind hiper IgE) constituie un factor de risc pentru infecţiile respiratorii, în afara astmului bronşic considerat manifestare respiratorie specifică. Asocierea *wheezing* – infecţia căilor aeriene inferioare este frecvent întâlnită în practică, graniţa cu astmul fiind greu de trasat.

Ceea ce preocupă pediatria actuală este categoria de copii cu infecţii respiratorii repetate, cu episoade infecţioase prelungite sau grave. Excluzându-se alţi factori constituţionali, atenţia s-a concentrat asupra unor probabile anomalii ale funcţiei imune şi este de presupus că mai mult decât o verigă din lanţul de reacţii locale, reprezentând apărarea imună a aparatului respirator, este afectată. Imunitatea (atât cea generală cât şi cea locală) trebuie înţeleasă ca un lanţ continuu având la cele două extreme imunodeficienţa globală şi imunocompetenţa perfectă. Ca şi pentru alte capitole din biologie, delimitarea normal/anormal nu poate fi net trasată. Din păcate, chiar dacă imunodeficienţele parţiale ale apărării pulmonare ar putea fi diagnosticate, nu există sancţiune terapeutică pentru aceste cazuri. Infecţiile recidivante respiratorii nu pot fi explicate decât prin expuneri repetate la microorganisme sau prin scăderea rezistenţei macroorganismului. Vor fi diferenţiate de aspectul recidivant pseudoinfecţios al alergiilor respiratorii.

Dintre cauzele extrapulmonare care favorizează infecţiile respiratorii recurente şi trenante trebuie amintit *refluxul gastroesofagian*. Considerat iniţial numai cauză de vărsături cronice la sugari, azi este studiat extensiv, fiind implicat în etiologia anemiei feriprive, a tulburărilor de creştere, reprezentând cauză de esofagită şi hematemeză la sugari şi, nu în ultimul rând, cauza infecţiilor respiratorii recurente. Nu se va pierde din vedere că infecţia pulmonară recidivantă poate fi singura expresie clinică a refluxului gastroesofagian. Diagnosticul este dificil, clasicul tranzit baritat esofago-gastric nereuşind să obiectiveze decât 50% dintre cazuri. S-au adăugat succesiv măsurarea pH-ului esofagian inferior, măsurarea presiunii sfincterului esofagian inferior (normal 21,9 + 7,3 mmHg), scintigrafia gastro-esofagiană cu ^{99}Tc. Dificultăţile diagnosticului cresc dacă acceptăm că refluxul apare la sugarul sănătos şi distincţia dintre sănătos şi bolnav se face doar apreciind frecvenţa şi extensia refluxului. Este deja demonstrată prevalenţa crescută a refluxului gastroesofagian în rândul copiilor cu bronşiolită recurentă, acceptându-se că simptomatologia pulmonară este determinată de aspirarea repetată a secreţiei gastrice acide. Refluxul „se ameliorează" spontan după vârsta de 6 luni, pentru că înaintarea în vârstă aduce cu sine creşterea presiunii sfincterului esofagian inferior.

Aspirarea repetată de alimente în căile aeriene inferioare constituie o cauză recunoscută de infecţii respiratorii recurente (pneunomii de aspiraţie).

Pentru a preveni contaminarea aparatului respirator cu alimente, deglutiţia trebuie să decurgă ireproşabil. Defectele de dezvoltare a căilor aeriene şi a regiunii craniale a aparatului digestiv (origine embriologică comună) conduc la dificultăţi de deglutiţie şi, concomitent, la imposibilitatea menţinerii unor căi aeriene inferioare intacte. Orice defect de deglutiţie are drept consecinţă aspirarea repetată de alimente sau chiar subnutriţie (ambele eventualităţi putând fi responsabile de moartea copilului). Tipul disfuncţiei, încadrat într-un concept mai larg de incoordonare motorie faringiană, este extrem de divers etiologic.

Hipotonia muşchiului constrictor faringian superior, a muşchiului palatofaringian sau a muşchiului ridicător al palatului conduce la incompetenţa velo-faringiană şi regurgitaţia nazală a alimentelor. Afectarea muşchiului cricofaringian are aceleaşi consecinţe (inervaţia acestuia este diferită de a celorlaţi muşchi implicaţi în deglutiţie).

Diagnosticul tulburărilor de deglutiţie la sugarul mic este relativ greu de stabilit, deoarece tabloul clinic zgomotos al infecţiei de căi aeriene inferioare poate distrage atenţia medicului de la tulburările de deglutiţie. Pentru a pune acest diagnostic, medicul trebuie să asiste la masa copilului sau să i se relateze exact cum decurge ea, de către un observator atent. Examenul fizic poate fi sugestiv pentru acest diagnostic, dacă se remarcă salivă excesivă în gura sugarului, secreţii foarte abundente care inundă fosele nazale, *tuse care se accentuează în timpul mesei*, regurgitarea nazală a alimentelor. *Contaminarea foselor nazale cu alimente în timpul mesei* este un semn clinic extrem de valoros pentru diagnostic. Precizarea suspiciunii se face relativ uşor, demonstrând pătrunderea în plămâni a lipiodolului administrat pe cale orală.

Disfuncţia faringiană asociată cu tulburări de deglutiţie şi aspiraţie consecutivă de alimente se semnalează în boli inflamatorii, malformaţii congenitale, boli ale sistemului nervos central şi boli neuromusculare. Prematuritatea (greutatea sub 1500 g) constituie o cauză de tulburări de deglutiţie la vârstele mici, maturizarea deglutiţiei fiind paralelă cu creşterea copilului. Malformaţiile congenitale ale regiunii oro-faringiene (sindromul arcului branhial I şi II, palatoschizis, macro- sau microglosia, atrezia choanală, anomalii laringiene sau esofagiene, fistulă esotraheală) ca şi anomaliile vasculare (artera subclavie dreaptă aberantă, arc aortic dublu, arc aortic cu ligament arterial) constituie cauze de tulburări de deglutiţie cu expresie clinică precoce.

Dintre bolile sistemului nervos central, inclusiv cele cu interesarea nervilor cranieni, citâm paralizia cerebrală, atrofia corticală, consecinţele leziunilor hipoxic-ischemice de la naştere. Incoordonarea motorie faringiană este întâlnită la 10-15% dintre cazurile de paralizie cerebrală.

Cauzele neuromusculare sunt grupate separat. Ele afectează motilitatea muşchilor antrenaţi în actul complex al deglutiţiei şi constituie cauze rare, dar relativ uşor de diagnosticat în contextul clinic al unei disfuncţii musculare generalizate. Se pot include în acest grup miotonia, miastenia, sindromul Guillain-Barré, poliomielita bulbară sau dermatomiozita. Spre deosebire de grupele precedente, această categorie de boli va fi întâlnită la vârste mai mari.

Disfuncţia cricofaringiană sau achalazia cricofaringiană (diagnosticată adesea ca paralizia vălului palatin) este semnalată separat, alături de spasmul esofagian nesfincterian, drept cauze adiţionale de tulburări de deglutiţie.

Este de remarcat că o mare parte dintre cauzele citate (cu excepţia defectelor anatomice) pot fi temporare sau tranzitorii.

Factorii de mediu intră în discuţie atunci când se trec în revistă factorii de risc pentru infecţiile respiratorii inferioare. Se discută atât calitatea îngrijirii materne cât şi expunerea la infecţii. Poluarea atmosferică nu este acceptată de către toţi autorii ca factor de risc pentru alterarea funcţiei pulmonare, dar pare să favorizeze recurenţa unor infecţii.

Infecţiile respiratorii se caracterizează prin contagiozitate foarte mare (se transmit prin contact direct sau picături Pflügge), de aceea incidenţa infecţiilor se corelează direct cu numărul şi gradul expunerii. Sugarii care au fraţi la grădiniţă au 17,8 infecţii respiratorii/an în comparaţie cu primul copil, care cumulează în medie doar 7 infecţii/an. Incidenţa infecţiilor creşte dacă fraţii copilului sunt şcolari sau copilul frecventează o colectivitate de copii. Infecţiile nozocomiale cu virus sinciţial respirator sunt previzibile pentru orice sugar care a fost internat o perioadă mai lungă de 7 zile (procentul celor care se infectează atinge 45%). Riscul creşte cu fiecare săptămână cu care s-a prelungit spitalizarea şi infecţia se poate considera inevitabilă dacă spitalizarea a durat 4 săptămâni. 50% din personalul unei secţii de pediatrie este infectat cu virus sinciţial respirator în perioadele epidemice, contribuind la diseminarea virusului. Acesta nu se transmite prin aerosoli (ca majoritatea infecţiilor respiratorii) ci prin contact direct (manipularea copilului) sau indirect (obiecte). În aceste condiţii, portul măştii constituie o măsură cu eficacitate mai mică decât spălarea conştiincioasă a mâinilor, atunci când se iau măsuri pentru limitarea infecţiei nozocomiale cu virus sinciţial respirator.

Familiile de fumători şi tuşitori cronici (exclus tuberculoza) constituie un mediu în care sugarii contractează mai frecvent bronşiolite şi pneumonii. Este dovedită relaţia dintre infecţiile respiratorii ale copilului şi părinţii tuşitori, fumători şi eliminatori de flegmă. Explicaţia are două sensuri. Pe de o parte, un părinte tuşitor cronic poate fi un eliminator cronic de floră bronşică, pe de altă parte se poate discuta probabilitatea unui teren genetic similar şi a unor deficienţe minore ale apărării locale antiinfecţioase, care să explice îmbolnăvirea membrilor ambelor generaţii.

Istoria naturală a infecţiilor respiratorii inferioare demonstrează că majoritatea cazurilor se vindecă fără sechele (inclusiv o pneumonie gravă, cum este cea de etiologie stafilococică). Un procent din infecţiile căilor aeriene inferioare prezintă complicaţii care nu se vindecă fără intervenţie terapeutică promptă. Empiemul poate avea drept sechele pahipleurita. Se notează afectarea permanentă a aparatului respirator după unele infecţii virale. Adenovirusurile tip 3,7 şi 21 produc bronşiolita necrozantă care condiţionează alterare pulmonară permanentă de tip bronşiolită obliterantă. Infecţia cu adenovirus sau cu *Mycoplasma* realizează plămânul hiperclar unilateral sau sindromul McLeod. Virusul gripal este „acuzat" pentru bronşiolită obliterantă, fibroză interstiţială şi infiltrat inflamator interstiţial cronic. Circa 50% dintre copiii care au contractat o primă infecţie cu virus sinciţial respirator au tendinţa să dezvolte ulterior episoade de *wheezing* recurent, probabil datorită unei reactivităţi bronşice alterate prin infecţia virală.

Caracteristica clinică a bolii inflamatorii a căilor respiratorii inferioare depinde de factori legaţi de gazdă (vârstă, sex, predispoziţie la atopie), de etiologia specifică a infecţiei şi de localizarea ei.

Dificultăţi de diagnostic etiologic în pneumoniile comunitare ale copilului

S-au făcut numeroase eforturi pentru găsirea unor metode specifice şi sensibile, aplicabile pe scară largă în practica medicală, care să permită stabilirea exactă a agentului etiologic al pneumoniilor la copil dar în 2002 se recunoaşte că nu a fost găsită încă metoda optimă. Se utilizează culturi din spută sau aspirat traheal, cercetarea antigenelor bacteriene prin PCR (*polymerase chain reaction*), a anticorpilor sau a complexelor imune în ser, dar valoarea diagnostică a acestor teste rămâne discutabilă. Cercetarea antigenelor bacteriene este lipsită de specificitate iar anticorpii serici antibacterieni sunt lipsiţi atât de sensibilitate cât şi de specificitate (pneumococ, *Haemophilus*). Identificarea unor asociaţii multiple de anticorpi este o situaţie frecvent întâlnită. Probabil că, după folosirea noului vaccin conjugat antipneumococic, se va putea estima exact rolul pneumococului, după cum vaccinarea anti Hib a eliminat etiologia pneumoniei cu *Haemophilus*.

Stabilirea diagnosticului etiologic ar fi foarte importantă pentru prescrierea tratamentului. De obicei, diagnosticul se susţine pe date clinice, radiologice, epidemiologice precum şi prin prezenţa reactanţilor de fază acută (care pledează pentru etiologie bacteriană). *Tabloul clinic al pneumoniilor este uniform la un spectru etiologic foarte larg.* Asocierea conjunctivitei şi a *wheezing*-ului pledează pentru etiologie virală, pe când complicarea unei pneumonii cu otită pledează pentru etiologie bacteriană.

Nici chiar radiografia nu permite diferenţierea clară între o pneumonie virală şi una bacteriană. Se acceptă

că *examenul radiologic are valoare discriminatorie mai mică decât pozitivitatea reactanţilor de fază acută pentru susţinerea diagnosticului de pneumonie bacteriană.* Modificările radiologice variază între cele două extreme (de la desen interstiţial accentuat +/- tulburări de ventilaţie, la opacitate lobară cu pleurezie parapneumonică). Diagnosticul de pneumonie pneumococică este mai uşor decât cel de pneumonie cu *Mycoplasma pneumoniae,* ca să nu mai vorbim de pneumonia cu *Pneumocystis carinii.* Introducerea elementului *vârsta copilului* în precizarea diagnosticului etiologic a condus la noi observaţii. Astfel, pneumonia la nou născut este de obicei bacteriană şi este legată de factori infecţioşi perinatali. Între vârsta de 3 săptămâni şi 3 luni, pneumoniile mai frecvente sunt produse de *Chlamydia trachomatis, Bordetella pertussis, Staphilococcus aureus* şi, mai rar, de *Streptococcus pneumoniae.* Toţi aceşti germeni sunt sensibili la macrolide. Între 4 luni şi 4 ani, etiologia este dominată de pneumococ, *Haemophilus,* tuberculoză şi, mai rar, de *Mycoplasma pneumoniae,* ca după vârsta de 6 ani acestor agenţi etiologici să li se adauge *Chlamydia pneumoniae.*

Aceste dificultăţi de încadrare etiologică fac dificilă elaborarea unui ghid terapeutic în pneumoniile copilului şi acesta este motivul pentru care încă se acceptă terapia antibacteriană empirică în pneumoniile comunitare ale copilului. Este ştiut că pneumoniile pneumococice evoluează favorabil sub acţiunea antibioticelor betalactamice şi în toate cazurile se poate începe o terapie de start cu macrolide, care poate fi ulterior modificată şi augmentată în funcţie de evoluţie şi de datele suplimentare privind probabila etiologie a pneumoniei comunitare (tabelul 9.3.).

Etiologia nebacteriană a infecţiilor căilor aeriene inferioare

Un grup larg de virusuri cu tropism respirator, dar şi alţi agenţi patogeni nebacterieni şi nevirali sunt responsabili de infecţiile căilor aeriene inferioare ale copilului. Etiologia bacteriană va fi tratată separat. Incidenţa diferitelor tipuri de virusuri variază cu sezonul şi în funcţie de situaţia epidemiologică a colectivităţii care se studiază. Particularitatea cea mai însemnată constă în aceea că acelaşi agent etiologic poate realiza infecţii respiratorii cu sedii anatomice diferite şi aceeaşi boală respiratorie poate fi produsă de variate virusuri, fără a exista nici o particularitate clinică care să permită diferenţierea. În funcţie de acurateţea tehnicii de laborator utilizate, identificarea agentului etiologic este posibilă în peste 20% dintre cazuri.

Virusul sincitial respirator (VSR) este responsabil de 86% dintre cazurile de bronşiolită, determinând epidemii sezoniere. Există o interacţiune între VSR şi virusul gripal, evoluţia epidemică a unuia soldându-se cu relativa inactivitate a celui de al doilea. VSR realizează clinic bronşiolită în 45-75% dintre cazuri, dar el mai poate produce crup (6-8%), bronşite (15%), pneumonii virale (20%). Tipul de infecţie depinde de vârsta bolnavului şi

Tabel 9.3. Etiologia pneumoniilor comunitare la copil (după K. McIntosh, 2002).

Cauze comune de pneumonie	Cauze rare de pneumonie
Virusuri	**Virusuri**
Virusul sincitial respirator	Virusul varicelo-zosterian
Virusurile gripale A şi B	Coronavirusuri
Virusurile paragripale 1, 2 şi 3	Enterovirusuri (Coxackie, Echovirusuri)
Adenovirus	Virusul Epstein-Barr
Rhinovirus	Virusul herpes simplex (nou-născut)
Virusul rujeolos	**Chlamydia**
Mycoplasme	*Chlamydia psittaci*
Mycoplasma pneumoniae	**Coxiella**
Chlamydia	*Coxiella burnetii*
Chlamydia thrachomatis	**Protozoare**
Chlamydia pneumoniae	*Pneumocystis carinii*
Bacterii	**Bacterii**
Streptococcus pneumoniae	*Streptococcus pyogenes*
Mycobacterium tuberculosis	Flora anaerobă din gură (peptostreptococ)
Staphylococcus aureus	*Bordetella pertussis*
Hemophilus influenzae, tip b	*Klebsiella pneumoniae*
Hemophilus influenzae, non tipabil	*Neisseria meningitidis*
	Legionella
	Pseudomonas pseudomallei
	Francisella tularensis
	Brucella abortus
	Leptospire

de calitatea apărării locale pulmonare. Bronşiolita este mai frecventă în primele 6 luni de viaţă, pneumonia după vârsta de 1 an şi crupul după 2 ani. După vârsta de 5 ani, incidenţa infecţiilor cu acest virus scade foarte mult şi VSR nu mai este întâlnit ca agent etiologic în infecţiile căilor aeriene inferioare. În primul an de viaţă 1/60 dintre copii contractează o primă infecţie cu VSR, mai probabil în aglomerările urbane, în condiţii de epidemie în sezonul rece. În condiţii epidemiologice particulare se constată îmbolnăvirea a 50% dintre membrii colectivităţii şi a 60% din numărul sugarilor. Deşi alimentaţia la sân conferă protecţie împotriva infecţiei cu VSR, bronşiolita se întâlneşte şi la sugarii alimentaţi natural. Reinfecţia cu VSR este posibilă. 75% dintre cei expuşi unui contact viral contractează boala a doua oară şi 65% a treia oară. VSR este o cauză importantă de infecţii în secţiile de pediatrie şi în cele de nou născuţi, fiind recunoscut drept cauză de infecţie nozocomială. VSR este acuzat de moartea subită a unor sugari în primul trimestru de viaţă, incidenţa infecţiei fiind paralelă cu cea a morţilor subite la sugari. Asocierea apneei în infecţiile cu VSR pare să explice moartea subită a acestor cazuri. Mortalitatea prin infecţia cu VSR este de 0,5% dar creşte până la 10% la copiii cu imunitate celulară compromisă sau la copiii cu malformaţii congenitale de cord.

VSR face parte din *familia paramixovirusurilor*, are dimensiuni medii şi se dezvoltă intracitoplasmatic în celulele respiratorii pe care le infectează. Nu creşte cultivat pe ouă embrionate şi nici nu secretă hemaglutinină şi neuroaminidază. Pe medii de cultură speciale (culturi de ţesuturi HEp2 şi HeLa) produce un efect citopatogen sinciţial (care dă şi denumirea virusului). Cultivarea lui din produse patologice obţinute de la bolnav pe medii de laborator se face cu mare dificultate.

Caracteristica epidemiologică principală a infecţiei cu VSR este distribuţia lui sezonieră şi marea incidenţă cu care se întâlneşte la noi născuţi. Epidemiile sunt mai probabile în lunile ianuarie-martie.

Anticorpii transmişi transplacentar au un efect protector minim sau nul, de aceea sugarii din prima lună de viaţă, chiar dacă sunt alimentaţi natural, sunt extrem de susceptibili la infecţia cu VSR. La vârsta de 2 ani toţi membrii colectivităţii umane au deja experienţa primei infecţii cu VSR.

Se remarcă o predominanţă a sexului masculin (*sex ratio* M/F = 1,5:1). Se pare că fetele cu vârstă mai mică de 8 ani au căile aeriene inferioare mai largi decât băieţii şi se consideră că acesta este un caracter anatomic cu efect protector, care explică diferenţa de incidenţă remarcată la cele 2 sexe.

Incubaţia este de 1-4 zile. Durata perioadei în care copilul excretă virusuri şi este contagios este variabilă cu vârsta bolnavului, severitatea infecţiei şi starea imunologică a gazdei. Durata medie în care copilul este contagios este de 5-12 zile, dar s-a demonstrat excreţia virusului şi după 3 săptămâni. Transmiterea infecţiei se face mai puţin prin aerosoli şi mai ales prin obiecte infectate cu secreţii de la bolnavi (sau adulţi asimptomatici). Contagiozitatea este foarte mare.

Suprainfecţia bacteriană (în special cu stafilococi) survine uneori, în aceste cazuri rolul favorizant al infecţiei cu VSR fiind uşor de dovedit.

Diagnosticul etiologic al unei infecţii cu VSR nu se poate susţine decât prin izolarea virusului. Se utilizează tampoane recoltate din fosele nazale sau faringe, din care se fac culturi. Rezultate pozitive procentual superioare se obţin cultivând lichidul de spălătură a cavităţilor nazale cu ser fiziologic steril. VSR creşte greu pe medii de cultură, de aceea s-a recomandat examinarea directă a celulelor epiteliale nazale recoltate cu un tampon, folosind tehnica anticorpilor fluorescenţi şi metoda radioimună. Rezultatul se obţine rapid şi permite precizarea diagnosticului etiologic. Examinarea titrului anticorpilor antivirali specifici prin metoda fixării complementului este greu de efectuat în special la sugari şi are valoare mai ales pentru diagnosticul retrospectiv.

Pentru cercetare ştiinţifică, tehnica utilizată este mai sofisticată. Lichidul de spălătură a foselor nazale se inoculează pe culturi de ţesuturi HEp2 (mediu de predilecţie), rinichi de maimuţă sau culturi de fibroblaşti umani. Iniţial, VSR este identificat prin efectul citopatic caracteristic pe linia celulară HEp2 şi confirmat apoi prin fixarea complementului. Anticorpii specifici IgE pot fi determinaţi prin RAST. Se remarcă o creştere a anticorpilor specifici, care persistă timp de 2-3 ani după orice episod de infecţie acută cu VSR.

Virusul gripal (sau virusul *influenzae*, în literatura anglo-saxonă) este un virus cu dimensiuni relativ mari, 80-100 mm, clasificat în *familia orthomyxoviridae*. Prin reacţia de fixare a complementului s-au identificat 3 tipuri serologice, notate cu A, B şi C. Virusurile gripale au 2 componente antigenice principale (glicoproteine) ale antigenului V (care le conferă specificitate de subtip), şi anume hemaglutinina şi neuraminidaza. Cele 12 variante de hemaglutinină şi 9 variante de neuraminidază au permis clasificarea virusurilor gripale acceptată în anul 1990. Neuraminidaza este cea care conferă virusului gripal infecţiozitate şi capacitate de răspândire. Faţă de aceste componente antigenice apar anticorpi specifici inhibitori ai hemaglutinării şi neutralizanţi. Anticorpii determinaţi prin RFC nu protejează împotriva infecţiei gripale, ci sunt utili doar pentru diagnosticul de laborator al bolii.

Epidemiile de gripă evoluează ciclic la interval de 10-40 ani (pandemii). Epidemiile obişnuite (apar la 2-7 ani) afectează, de obicei, 10-30% din colectivitate. La vârsta de 10 ani, orice copil are un titru de anticorpi antigripali tipul C. Maximum de incidenţă a infecţiei gripale la copil este întâlnit la vârsta de 5-14 ani, tipul B fiind mai frecvent la vârstele pediatrice. Infecţia se transmite aerogen, prin contact direct sau prin obiecte

contaminate cu secreţii infectate de la bolnavi (indirect). Virusul parazitează celulele respiratorii pe care le distruge extensiv, ducând la descuamarea epiteliului ciliar. Vindecarea începe după 3-5 zile, iniţial printr-un epiteliu pseudometaplazic. Secreţia de mucus şi funcţia ciliară a epiteliului bronşic se normalizează după 15 zile.

Procesul de vindecare poate întârzia dacă se suprapadaugă infecţie bacteriană. Mortalitatea prin gripă ţine, de fapt, de complicaţiile bacteriene pulmonare. Edemul cerebral complică întotdeauna cazurile cu evoluţie fatală. „Excesul de mortalitate" din epidemiile de gripă este un indicator sensibil al severităţii epidemice. Deşi există o corelaţie indiscutabilă între titrul anticorpilor serici şi rezistenţa la gripă, datele actuale demonstrează că rezistenţa este proporţională cu cantitatea anticorpilor virulicizi din secreţiile căilor respiratorii, de tip IgA secretor. Deşi în mod obişnuit virusul gripal este cantonat la nivelul arborelui respirator, este posibilă izolarea virusului şi din sedii extrapulmonare (viremie, virurie).

Infecţia gripală este urmată de rezistenţă pentru o nouă reinfecţie cu acelaşi tip de virus în următorii câţiva ani.

Simptomatologia infecţiei gripale la şcolar şi adolescent este asemănătoare cu cea a adultului, predominând semnele de infecţie de căi aeriene superioare la care se asociază unele semne sistemice. Sugarul şi copilul mic prezintă toată gama de manifestări clinice caracteristică infecţiilor de căi aeriene inferioare (laringotraheită, bronşită, bronşiolită şi pneumonie). Asocierea vărsăturilor şi a convulsiilor febrile este de asemenea remarcată la vârstele mici.

Diagnosticul etiologic de infecţie gripală în afara perioadelor epidemice este dificil. În gripă sunt afectate toate categoriile de vârstă, ceea ce va creşte gradul de suspiciune a medicului pentru această etiologie.

Izolarea virusului se face cultivând secreţii nazofaringiene obţinute de la bolnav pe ouă embrionate sau culturi de rinichi de maimuţă (rezultatul este livrat după 72 ore). Această metodă nu este însă de rutină. Prin utilizarea anticorpilor fluorescenţi, virusul poate fi evidenţiat din culturile pe ouă embrionate sau din secreţiile respiratorii în 24 ore. Examenul serologic include titrarea anticorpilor fixatori de complement sau testul Hirst (testul de neutralizare şi hemaglutinoinhibare).

Virusurile paragripale (4 tipuri serologice) fac parte din *familia paramixoviridae* (alături de virusul rujeolic şi virusul urlian). În afara epidemiilor de gripă, sunt responsabile de 20% dintre infecţiile respiratorii la copil, în special la vârstele mici, producând crup, bronşiolită, pneumonie. Înaintea vârstei şcolare, 90% din populaţia infantilă are anticorpi împotriva virusurilor paragripale. Tipul 3 produce mai frecvent bronşiolită şi se asociază cu apnee în infecţia survenită la sugarul din prima lună de viaţă. Tipurile 3, 4a şi 4b sunt frecvent asociate convulsiilor febrile. Majoritatea infecţiilor sunt simptomatice, dar există o remarcabilă diferenţă de severitate, 80% dintre ele având aspectul clinic de infecţie a căilor aeriene superioare. La copiii cu manifestări grave, care presupun spitalizare, virusurile paragripale (tipul 1) au fost izolate în 50% dintre cazurile de laringotraheită. Durata bolii este în medie de 5 zile.

Infecţiile cu virus paragripal evoluează tot timpul anului, fiind responsabile de epidemiile din colectivităţile de copii, cu incidenţă maximă în sezonul rece. Transmiterea infecţiei se face direct şi aerogen. Imunitatea este asigurată de anticorpi hemaglutinoinhibanţi şi neutralizanţi, dar aceştia nu conferă rezistenţă care să împiedice reinfecţia cu acelaşi tip de virus. Imunitatea celulară mediată de limfocitele T are un rol însemnat în vindecare.

Diagnosticul etiologic nu întâmpină dificultăţi dacă există un laborator de virusologie bine echipat. Izolarea virusului se face din secreţia nazală sau lichidul de spălătură nazofaringiană, care trebuie să ajungă la laborator într-un timp mai scurt de 4 ore, la adăpost de razele de soare. Culturile se obţin prin inocularea produsului patologic pe rinichi de maimuţă. Pentru diagnostic rapid se recomandă tehnica anticorpilor fluorescenţi, utilizând secreţiile nazale ale bolnavilor.

Pentru diagnosticul retrospectiv, se pot efectua reacţii serologice folosind RFC, anticorpii neutralizanţi sau hemaglutinoinhibanţi. Este necesară precauţie în interpretarea rezultatelor, existând reacţii serologice încrucişate cu alte virusuri din aceeaşi familie.

Adenovirusurile produc 5-8% dintre infecţiile respiratorii la copil, inclusiv pneumonia, dar tot ele sunt responsabile şi de infecţii respiratorii superioare, conjunctivită flictenulară şi cherato-conjunctivită, cistită hemoragică, limfadenită mezenterică. Doar 1/3 din cele 33 de serotipuri produc boala. Serotipurile 1, 2, 3 şi 5 sunt mai frecvente la sugari şi copilul mic, ca agenţi etiologici ai infecţiilor căilor aeriene superioare. Serotipurile 7-21 sunt considerate agenţi etiologici ai bronşiolitei. Adenovirusurile sunt responsabile de aşa numitul sindrom asemănător tusei convulsive *(pertussis-like syndrome)*. În aceste cazuri a fost exclusă infecţia cu *Bordetella pertussis* şi unii autori vorbesc chiar de „pertussis cu adenovirus". Până să se facă această precizare etiologică, s-a crezut că există o susceptibilitate crescută la infecţia cu adenovirusuri a bolnavilor care suferă de tuse convulsivă sau că unele adenovirusuri latente ar putea fi activate de *Bordetella pertussis*.

Aproape 20% dintre cazurile fatale de pneumonii virale la copil sunt produse de adenovirusuri, tipurile 3-4-7-14-21. Aceste tipuri induc şi un proces distructiv la nivelul epiteliului respirator, conducând la bronşiolită obliterantă, cu afectarea definitivă şi ireversibilă a parenchimului pulmonar şi sindrom bronho-obstructiv cronic.

Ca o particularitate a infecţiei cu adenovirus, se notează pozitivarea proteinei C reactive şi creşterea numărului de lecucocite. Acest tip de reacţie este tipic pentru o infecţie bacteriană şi este greu de explicat, în

condiţiile în care infecţiile cu adenovirusuri nu au tendinţa să se complice cu infecţii bacteriene. În infecţiile cu adenovirusuri, proteina C reactivă are valori de 4,1-4,8 mg/dl, iar numărul leucocitelor ajunge la 16.000/mm^3. VSH are valori de 39 ± 30 mm/oră. Se consideră că adenovirusurile afectează concomitent ţesutul hepatic, ceea ce explică creşterea proteinei C reactive care se sintetizează la acest nivel.

Epidemiile cu adenovirus sunt răspândite tot timpul anului, dar sunt mai frecvente primăvara şi la începutul verii. 60% dintre copiii şcolari au anticorpi împotriva tipurilor mai frecvente de adenovirus. Aceşti agenţi etiologici au fost responsabili de unele infecţii intraspitaliceşti, sursa fiind copiii bolnavi sau adulţii tineri cu forme inaparente de boală. Transmiterea infecţiei se face pe cale aeriană, poarta de intrare fiind mucoasa căilor aeriene superioare sau conjunctiva. Nu este exclusă transmiterea pe cale digestivă a acestor virusuri (care au fost izolate şi din fecale). Contagiozitatea mare favorizează îmbolnăvirea a 60-70% dintre membrii unei colectivităţi, în cazul epidemiilor.

Izolarea virusului nu conferă suficientă siguranţă diagnosticului etiologic, având în vedere frecvenţa stării de purtător sau a infecţiilor latente. Izolarea adenovirusurilor se face din lichidul de spălătură nazofaringiană, spută, secreţii conjunctivale sau chiar materii fecale. Cultivarea produsului se face pe culturi de celule HEp2, HeLa, embrion uman, rinichi de maimuţă. Identificarea virusului în culturi se face prin RFC sau observând efectul citopatic tipic. Diagnosticul serologic este indispensabil. Titrul anticorpilor trebuie să crească de 4 ori în convalescenţă, pentru a fi sugestiv pentru această etiologie. Se folosesc RFC, reacţiile de hemaglutinare, hemaglutinoinhibare şi de precipitare în gel.

Mycoplasma pneumoniae, cunoscută şi sub numele de agentul Eaton, a fost descrisă în anul 1960. Are o formă filamentoasă şi se ataşează de celulele epiteliului ciliar al arborelui respirator. Acest agent etiologic este singurul din genul *Mycoplasma* patogen pentru om. Incidenţa îmbolnăvirilor variază mult cu vârsta bolnavului, fiind practic nulă înaintea vârstei de 5 ani. Infecţiile cele mai frecvente apar la vârsta de 5-15 ani, contagiozitatea nefiind considerată mare. Existenţa formelor uşoare sau inaparente clinic este recunoscută iar reinfecţia este posibilă. Se consideră că *Mycoplasma pneumoniae* este agentul etiologic al 40-60% dintre pneumoniile care survin în colectivităţile şcolare. Manifestarea clinică majoră este pneumonia, dar poate produce şi infecţii de căi aeriene superioare, bronşiolită, pericardită, miocardită. Asocierea dintre pneumonie şi exantem este considerată tipică pentru această etiologie. *Rash*-ul generat de *Mycoplasma pneumoniae* este eritematos, maculo-papulo-eritematos, veziculos sau chiar bulos, fiind situat pe trunchi, braţe şi membrele inferioare. Exantemul are maximum de intensitate în timpul perioadei febrile şi durează 7-14 zile. Asocierea cu stomatita ulceroasă nu este excepţională. Autorii au discutat originea acestui exantem, aducând argumentul posibilităţii unei erupţii secundare administrării de antibiotice (majoritatea bolnavilor cu pneumonie primesc tratament antibiotic şi acesta precede de obicei apariţia exantemului). Partizanii acestei idei susţin că este posibil ca *Mycoplasma* să favorizeze o dermosensibilitate la antibiotice similară cu cea din mononucleoza infecţioasă pentru ampicilină. Severitatea afectării stării generale este discordantă faţă de sărăcia relativă a datelor obţinute la examenul fizic al bolnavului. Suprainfecţia bacteriană este neobişnuită şi cazurile mortale sunt excepţionale.

Primul anticorp detectabil (în perioada acută a bolii), şi care permite diagnosticul etiologic este creşterea nespecifică a hemaglutininelor la rece. Titrul lor este sugestiv peste 1/64. Incidenţa titrului şi nivelul lui se corelează pozitiv cu severitatea şi gravitatea infecţiei. Alte examene serologice permit identificarea anticorpilor specifici prin reacţia de fixare a complementului, testul de imunofluorescenţă (prin care agentul poate fi identificat şi în culturi) şi reacţia de hemaglutinare pasivă (titrul pozitiv 1/160). Pentru a fi sugestivă pentru diagnostic, cercetarea serologică va fi făcută în dinamică.

Chlamydia *(Bedsonia, Myagavenella)* desemnează un grup de agenţi infecţioşi având dimensiunile unui virus mare sau ale unei bacterii mici. Germenul are şi alte caractere mixte, cum ar fi existenţa unui perete celular foarte subţire şi obligativitatea supravieţuirii intracelulare. Dintre caracterele bacteriilor posedă capacitatea unui metabolism independent al lizinei, acidului folic şi acidului muramic, creşterea sa putând fi inhibată de antibiotice. Dintre caracterele virusurilor citäm incapacitatea de a se replica în afara celulelor vertebratelor şi tendinţa dc a se colora cu Giemsa (nu se poate colora cu coloraţia Gram). Intrarea în celulele organismului gazdă respectă un mecanism încă necunoscut. Ulterior, se înmulţeşte intracelular, rupe membrana celulei parazitate, atacă celulele vecine şi ciclul reîncepe. Germenii din genul *Chlamydia* sunt responsabili de conjunctivită neonatală, de boala genitourinară a mamei – copilul se poate infecta la trecerea prin filiera pelvigenitală – şi, ulterior, de apariţia unei pneumonii grave la vârsta de 4 săptămâni. 4% dintre parturiente sunt infectate cu *Chlamydia*, 35% dintre copiii lor fac conjunctivită, iar 20% pneumonii. Vârsta de debut (8-15 săptămâni) şi asocierea pneumonie-conjunctivită sunt foarte sugestive pentru diagnosticul de infecţie cu *Chlamydia*. Pneumonia evoluează în afebrilitate, cu tahipnee, tuse, cianoză, vărsături.

Izolarea agentului patogen se face prin puncţie-biopsie pulmonară şi cultivarea produsului pe linii celulare HeLa. Diagnosticul serologic se face prin reacţia de fixare a complementului şi microimunofluorescenţă pentru identificarea anticorpilor specifici.

Răspunsul organismului la acţiunea virusurilor respiratorii. Toate virusurile responsabile de infecţii ale căilor respiratorii inferioare au ARN cu o singură spirală. Răspunsul organismului la infecţia virală este complex. În mod clasic, acest răspuns se demonstrează prin creşterea titrului anticorpilor antivirali, mai ales dacă titrul se pozitivează progresiv în interval de 7-21 zile de la debutul infecţiei. Determinarea acestor anticorpi are valoare diagnostică (retroactivă) şi anunţă momentul limitării infecţiei şi apoi al vindecării ei (autolimitare). Rapiditatea vindecării infecţiilor respiratorii, înaintea atingerii unui titru maxim de anticorpi serici, ridică problema intervenţiei unui mecanism alternativ, care grăbeşte vindecarea.

Intervenţia imunităţii celulare este azi demonstrată, în special pentru limitarea infecţiei virale. Celulele aparatului respirator parazitate de virusurile cu tropism respirator, care se înmulţesc extensiv intracelular, cunosc o modificare a membranei celulare, explicată de prezenţa virusurilor. Aceste celule încep să fie recunoscute ca *non-self* şi primul semn de „recunoaştere" este un răspuns limfoproliferativ. În continuare, sunt urmate 2 căi, şi anume creşterea producţiei de anticorpi antivirali de către limfocitele T (IgA fiind cea mai importantă fracţiune a imunoglobulinelor de suprafaţă) şi citoliza celulelor infectate cu virus de către celulele imunităţii celulare (limfocite T, limfocite B sau macrofage). Se realizează limitarea infecţiei, vindecarea şi crearea unei rezistenţe, care se opune reinfecţiei.

Vindecarea nu survine dacă bolnavul suferă de alterarea imunităţii celulare, a funcţiei granulocitare, de deficit de sinteză a complementului sau a imunoglobulinelor. Copiii care au defecte înnăscute ale imunităţii celulare sau sunt imunosupresaţi farmacologic (afecţiuni maligne, grefe de organ) dezvoltă infecţii sistemice cu virus rujeolic sau herpes. Aceste organisme nu au competenţa necesară de a se debarasa de virusuri. Virusul rujeolei produce în aceste cazuri pneumonie cu celule gigante, cu evoluţie fatală, acest patogen fiind el însuşi un agent imunomodulator cu acţiune specifică asupra imunităţii celulare. O situaţie particulară oferă cazurile de infecţii HIV. Pneumoniile severe, recurente (bacteriene, inclusiv tuberculoase) alternează cu pneumonii cu germeni etichetaţi „oportunişti" şi aceasta se explică prin gravele deficienţe ale apărării imune celulare, caracteristice stadiului SIDA al infecţiei cu HIV.

Infecţiile respiratorii de etiologie virală au o evoluţie scurtă (5-7 zile), concentraţia maximă a virusului fiind constatată la începutul bolii. Eliminarea virusului este rapid limitată de către un organism imunocompetent, în schimb ea persistă un timp îndelungat la copiii care manifestă imunoincompetenţă în sectorul imunităţii celulare. În mod particular, adenovirusurile şi virusul gripal 3 au o tendinţă crescută la cronicizare a infecţiei respiratorii, prin persistenţa îndelungată a virusului în arborele respirator, în absenţa unei alterări demonstrate a imunităţii organismului.

Pentru majoritatea cazurilor, izolarea virusurilor din căile respiratorii superioare se corelează cu afectarea tractului respirator inferior (ei nefiind izolaţi din faringele copiilor sănătoşi; *spre deosebire de bacterii, nu există purtători sănătoşi de virusuri respiratorii*). Etiologia virală specifică este confirmată de toate testele serologice lucrate cu acurateţe şi interpretate în dinamică (tabelul 9.4.).

Bronşiolita

Definiţie. Bronşiolita acută este o boală inflamatorie difuză a căilor respiratorii inferioare de calibru mic, determinată de obstrucţia acestora prin proces inflamator.

Etiologie şi epidemiologie. Bronşiolita acută are etiologie aproape exclusiv virală, virusul sinciţial respirator (VSR) fiind responsabil de peste 50% dintre cazuri. Restul cazurilor recunosc drept agenţi etiologici majoritari virusurile parainfluenzae 3, unele adenovirusuri, mycoplasme, ocazional şi alte virusuri. Infecţia cu adenovirusuri poate fi asociată cu unele complicaţii pe termen lung, de ex. bronşiolită obliterantă. Ocazional, bronşiolita acută poate fi confundată cu bronhopneumonia bacteriană, dar nu există vreo dovadă concludentă a etiologiei bacteriene a bronşiolitei.

Tabelul 9.4. Diagnosticul etiologic în pneumoniile atipice (virale) (după K. McIntosh, 2002)

Virusul sinciţial respirator Virusurile gripale Virusurile paragripale	Identificarea virusurilor din secreţiile nazofaringiene. Testul de imunofluorescenţă PCR (*polymerase chain reaction*)
Adenovirus Rhinovirus Virusul rujeolei	Identificarea virusurilor prin culturi din secreţii nazofaringiene sau PCR Imunofluorescenţă Creşterea titrului anticorpilor serici între faza acută a bolii şi convalescenţă de cel puţin 4 ori
Virusul varicelo-zosterian	Identificarea virusului prin imunofluorescenţă din leziunile cutanate. Creşterea titrului de anticorpi serici între faza acută a bolii şi convalescenţă de cel puţin 4 ori
Virusul citomegalic Virusul Epstein-Barr	Identificarea creşterii titrului de anticorpi specifici IgM în faza acută a bolii, urmată de creşterea de 4 ori a acestui titru în perioada de convalescenţă
Mycoplasma pneumoniae	Titru crescut de aglutinine la rece (peste 1/128). Identificarea anticorpilor specifici IgM în ser în perioada acută a bolii. PCR din secreţiile nazofaringiene. Cvadruplarea titrului anticorpilor specifici IgM în perioada de convalescenţă în comparaţie cu perioada acută a bolii.

Bronşiolita apare în primii doi ani de viaţă, cu un vârf de incidenţă la vârsta de aproximativ 6 luni. Bronşiolita are caracter sezonier, incidenţa sa fiind mai mare iarna şi primăvara timpuriu; poate apărea sporadic dar şi în mici epidemii comunitare. Boala afectează mai frecvent sugarii de sex masculin, cu vârste cuprinse între 3 şi 6 luni. Sursa infecţiei virale este de obicei un membru al familiei care are o boală respiratorie minoră; copiii de vârstă mai mare şi adulţii tolerează mai bine edemul bronşiolar decât sugarii şi nu fac tablou clinic de bronşiolită. Factorii favorizanţi ai bronşiolitei acute sunt: lipsa alimentaţiei naturale, condiţii de aglomerare la domiciliu, mame fumătoare şi, în general, fumul de ţigarete din încăpere, precum şi funcţia pulmonară alterată. În legătură cu acest ultim factor, studii efectuate pe un număr mare de sugari sănătoşi au arătat că unii dintre aceştia au conductanţă mai redusă a căilor aeriene la fluxul de aer şi că aceştia fac semnificativ mai frecvent *wheezing*, în cursul unor infecţii respiratorii. În ciuda riscului cunoscut pentru infecţii respiratorii al sugarilor şi copiilor care frecventează colectivităţi (creşe, grădiniţe ş.a.), bronşiolita este mult mai probabil să apară la sugari care stau acasă, dar ale căror mame sunt mari fumătoare, decât la sugarii care frecventează colectivităţi.

Fiziopatologie. Bronşiolita acută se caracterizează prin obstrucţia bronşiolelor datorită edemului mucoasei acestora, acumulării de mucus şi detritusuri celulare, care afectează cele mai mici bronşiole. Deoarece rezistenţa întâmpinată de fluxul de aer care trece printr-un conduct aerian este invers proporţională cu raza la pătrat a conductului respectiv, se înţelege de ce la sugari reducerea lumenului bronşiolar, printr-o îngroşare chiar minoră a pereţilor acestora, poate creşte semnificativ rezistenţa la fluxul de aer care le traversează. Rezistenţa în căile aeriene mici este crescută atât în faza inspiratorie, cât şi în cea expiratorie, dar din cauză că raza lumenului bronşiolelor este mai redusă în timpul expirului, se produce „sechestrarea" aerului în alveole şi hiperinflaţie pulmonară. Când obstrucţia bronşiolelor dintr-un teritoriu pulmonar este completă, apar atelectazii prin resorbţia aerului din alveole.

Procesele patologice menţionate afectează primitiv schimbul normal de gaze în plămâni – ventilaţia pulmonară – de unde rezultă disfuncţia ventilaţie-perfuzie şi hipoxemia instalată precoce în cursul evoluţiei. Retenţia de dioxid de carbon (hipercapnia) nu apare, de obicei, în formele comune de boală, ci numai la bolnavii sever afectaţi. Tahipneea cu respiraţii superficiale are ca rezultat scăderea presiunii oxigenului din sângele arterial, dar hipercapnia nu apare, de obicei, decât după ce ritmul respirator depăşeşte 60 resp/min, apoi creşte proporţional cu acesta.

Manifestări clinice. Majoritatea sugarilor afectaţi au istoric de expunere la infecţie, prin contact cu fraţi mai mari sau cu adulţi cu boală respiratorie minoră, în săptămâna precedentă debutului bolii. Sugarul are la început semne de infecţie uşoară de căi respiratorii, cu secreţie nazală seroasă (coriză) şi strănut. Aceste simptome durează, de obicei, câteva zile şi pot fi însoţite de diminuarea apetitului şi febră 38-39 °C, deşi temperatura poate varia de la normală la foarte ridicată. Apare apoi tuse frecventă, uneori paroxistică, polipnee, *wheezing* (semn cardinal al bolii) cu dezvoltarea progresivă a dificultăţilor de respiraţie şi a iritabilităţii. Alimentaţia la sân sau cu biberonul poate deveni deosebit de dificilă, din cauza ritmului respirator rapid care stânjeneşte suptul şi deglutiţia. În formele uşoare de boală, simptomele dispar în 2-3 zile. La cei sever afectaţi, simptomele se agravează în câteva ore. Examenul fizic ne pune în faţa unui sugar cu polipnee, *wheezing*, torace destins şi, adesea, cu semne de insuficienţă respiratorie: număr de respiraţii de 60-80/min, sete de aer, cianoză. Se constată dilatarea inspiratorie a aripilor nasului şi retracţii intercostale şi subcostale prin efortul musculaturii respiratorii accesorii. Percuţia toracelui evidenţiază hipersonoritate difuză, predominant bazală, datorită hiperinflaţiei pulmonare, iar auscultaţia decelează raluri fine crepitante şi subcrepitante diseminate, predominent la sfârşitul inspirului; expirul este mult prelungit şi *wheezing*-ul se aude, de obicei, de la distanţă. În cazurile cele mai severe, murmurul vezicular este abia perceput, din cauza obstrucţiei aproape complete a căilor aeriene şi hiperinflaţiei alveolare accentuate. Hiperinflaţia pulmonară determină coborârea ficatului şi splinei, care sunt palpabile sub rebordul costal.

Radiografia toracică (figura 9.7.) relevă hiperinflaţia pulmonară: transparenţă pulmonară crescută, coaste orizontalizate, spaţii intercostale lărgite, aplatizarea cupolei diafragmului şi creşterea diametrului anteroposterior al cutiei toracice în proiecţia laterală. La 30% dintre bolnavi se evidenţiază şi opacităţi diseminate de dimensiuni variabile, determinate de atelectazii asociate obstrucţiei bronşiolare sau de procesul de alveolită.

Hemoleucograma are valori normale, ca şi markerii biologici ai inflamaţiei (viteza de sedimentare a hematiilor, fibrinemia, proteina C reactivă ş.a.).

Izolarea virusului în secreţiile nazofaringiene, prin *polymerase chain reaction* (PCR) sau culturi nu face parte dintre investigaţiile curente.

Diagnostic diferenţial. Bronşiolita se confundă cel mai des cu astmul bronşic. Una sau mai multe din următoarele pledează în favoarea astmului: istoric familial de astm, episoade repetate de *wheezing* la acelaşi sugar, debutul brusc al simptomelor, fără semne precedente de infecţie, eozinofilia şi răspunsul favorabil imediat la administrarea unei singure doze de medicament beta-adrenergic (salbutamol) în aerosoli. Repetabilitatea atacurilor reprezintă un element important pentru diagnosticul diferenţial, întrucât mai puţin de 5% dintre atacurile clinice recurente de bronşiolită au drept cauză infecţia

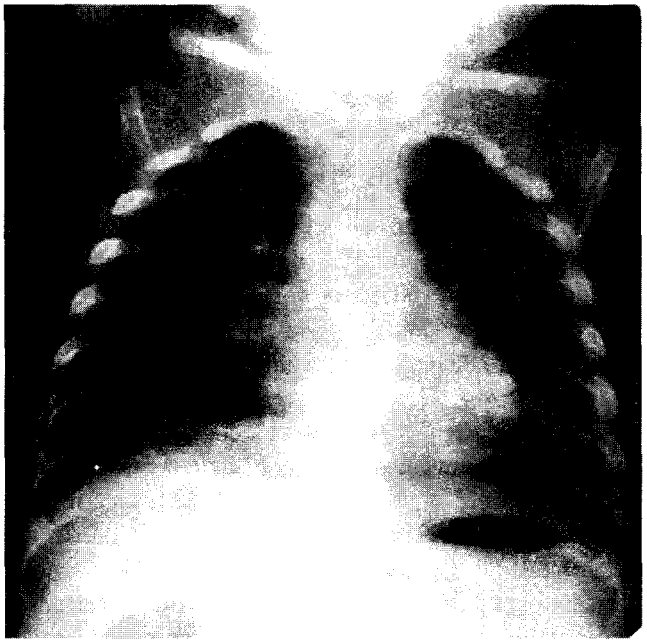


Fig. 9.7. Bronşiolită. Aspect radiologic pulmonar, proiecţie antero-posterioară. Se evidenţiază hiperinflaţie pulmonară care se traduce prin transparenţă pulmonară crescută, spaţii intercostale lărgite, coaste orizontalizate, aplatizarea cupolelor diafragmatice. Sugar în vârstă de 6 luni.

virală! Alte entităţi care pot fi confundate cu bronşiolita sunt fibroza chistică, insuficienţa cardiacă, corp străin intrabronşic sau în trahee, pertussis, intoxicaţiile cu substanţe organofosforate şi bronhopneumonia bacteriană asociată cu hiperinflaţie pulmonară obstructivă (tabel 9.5.).

Evoluţie şi prognostic. Faza critică a bolii, în care sugarul poate apărea grav bolnav, cu insuficienţă respiratorie şi acidoză, se situează în primele 48-72 ore de la debutul tusei şi dispneei. După perioada critică apare o ameliorare rapidă, iar recuperarea este completă în câteva zile în aproape toate cazurile. Evoluţia nefavorabilă, fatală, poate totuşi surveni, la mai puţin de 1% dintre cazuri, în perioadele de apnee prelungită, în special la nou născuţi, sugari mici şi prematuri cu acidoză respiratorie severă necompensată, deshidratare severă secundară pierderii de apă prin tahipnee şi imposibilităţii aportului hidric oral. Sugarii cu boală congenitală de cord, boală pulmonară cronică (ex. displazie bronhopulmonară ş.a.), fibroză chistică sau imunodeficienţă au o rată mai mare de morbiditate şi mortalitate. Estimări ale mortalităţii prin bronşiolita determinată de VSR la sugarii cu aceste boli, care reprezintă un important factor de risc, arată că în Statele Unite aceasta a scăzut de la 37% în anul 1982 la 3,5% în anul 1988 (!), efect probabil al prevenirii prin imunoprofilaxie specifică anti-VSR administrată intravenos sau anticorpi monoclonali anti-VSR administraţi intramuscular. Modalităţile de profilaxie menţionate nu sunt încă accesibile în ţara noastră.

Complicaţiile bacteriene cum sunt bronhopneumonia sau sepsisul sunt neobişnuite. Se poate asocia otita medie.

Tabel 9.5. Cauze de *wheezing* la copil (după P. Phelac – modificat)

Cauze de *wheezing*	Incidenţă
A. Boli obstructive ale căilor aeriene mici	
I. Acut	
1. Bronşiolita acută virală	Comun
2. Infecţia cu *Mycoplasma pneumoniae*	Neobişnuit
II. Recurent şi persistent	
1. Astmul bronşic	Foarte obişnuit
2. Bronşita şi bronşiolita (repetată)	Comun
3. Fibroza chistică (20% semn iniţial)	Frecvent
4. Bronhomalacia	Rar
5. Bronşiolita obliterantă	Rar
6. Deficitul de α1 antitripsină	Foarte rar
7. Sindromul cililor imobili	Foarte rar
8. Aspergiloza alergică bronhopulmonară	Foarte rar
B. Leziuni obstructive ale traheei şi bronhiilor mari	
I. Acut	
1. Corp străin în căile respiratorii	Comun
II. Recurent şi persistent	
1. Corp străin în căile respiratorii	Comun
2. Inele vasculare	Neobişnuit
3. Limfadenopatie tuberculoasă	Rar
4. Chiste şi tumori mediastinale	Rar
5. Malformaţii (stenoză traheală şi bronşică)	Rar
6. Traheomalacie	Rar

Insuficienţa cardiacă este rară în evoluţia bronşiolitei, cu excepţia copiilor cu boală de cord preexistentă.

Un procent important dintre sugarii cu bronşiolită dezvoltă hiperreactivitate a căilor respiratorii mai târziu în copilărie, dar relaţia între aceste două entităţi, dacă există, este încă neelucidată. Sugarii din această categorie au mai probabil istoric familial de astm bronşic, episoade acute prelungite de bronşiolită şi expunere la fum de ţigară.

Tratament. Sugarii cu insuficienţă respiratorie trebuie spitalizaţi, dar este indicat doar tratamentul suportiv şi de corectare a principalelor tulburări fiziopatologice. Sugarii sunt plasaţi în atmosferă rece (18-20 °C) şi se administrează *oxigenoterapie* pentru combaterea hipoxiei. Oxigenul administrat în izoletă sau în incubator pentru sugari, pe sondă nazală, mască sau cort de oxigen pentru copiii mai mari, trebuie să fie steril, pentru a evita suprainfecţiile bacteriene, şi umidificat, pentru a evita uscarea secreţiilor din căile respiratorii şi continuarea pierderilor de apă prin tahipnee. Oxigenoterapia ameliorează, apoi elimină dispneea şi cianoza, calmează anxietatea şi agitaţia sugarului. Administrarea sedativelor trebuie evitată ori de câte ori este posibil, din cauza efectului potenţial deprimant asupra centrilor respiratori. Sugarul se simte, de obicei, mult mai confortabil în poziţie în şezut, la o înclinaţie de 30-40° sau aşezat cu toracele uşor ridicat şi capul în extensie.

Alimentaţia nu trebuie modificată dacă este corectă şi sugarul nu este foarte anorexic. Aportul oral de lichide trebuie însă adesea suplimentat. Uneori, tusea frecventă şi anorexia împiedică alimentarea orală, situaţie în care se impune rehidratarea parenterală prin perfuzie endovenoasă (PEV) pentru înlocuirea lichidelor pierdute în exces prin tahipnee şi febră. Trebuie ajustată balanţa hidroelectrolitică şi acido-bazică, prin administrare în PEV de soluţii corespunzătoare. Dozele de lichid administrate în PEV vor fi între 60-80 ml/kg/zi, evitându-se astfel supraîncărcarea vasculară la un copil cu iminenţă de decompensare cardiacă. Administrarea de soluţie molară de bicarbonat de sodiu (8,4%), în doză de 2-3 mEq/kg, va corecta dezechilibrul acido-bazic.

Foarte controversată este administrarea antibioticelor, a bronhodilatatoarelor şi a corticoterapiei (pentru efect antiedematos).

Etiologia virală a bronşiolitelor constituie o contraindicaţie formală a tratamentului antibiotic, atitudine promovată de unele şcoli medicale. Fiind vorba de afecţiuni virale autolimitate (în principiu), chiar şi administrarea medicamentelor cu acţiune specific antivirală nu pare justificată.

Există consens asupra posibilităţii suprainfecţiei bacteriene a bolilor de căi aeriene inferioare de etiologie virală. Pericolul creşte dacă sugarul este internat în spital pentru asistarea insuficienţei respiratorii. Tot mai mulţi pediatri împărtăşesc ideea că sugarul mic, internat în spital, care suferă de o formă medie sau gravă de bronşiolită, beneficiază de tratament antibiotic parenteral, ca în orice pneumonie de etiologie neprecizată. Una dintre indicaţiile ferme o constituie complicaţiile bacteriene. Cum momentul suprainfecţiei bacteriene este greu de stabilit şi nu există criterii ferme de diferenţiere a unor forme necomplicate de bronşiolită de bronhopneumonia francă, medicaţia antibacteriană este recomandată aproape de rutină în ţara noastră în formele medii şi grave de boală. Se ştie că antibioticoterapia nu scurtează evoluţia bolii, dar previne suprainfecţia secundară. Antibioticele sunt indicate în special în următoarele forme de bronşiolită: forme grave („toxice"), cazuri suspecte de complicaţie bacteriană, sugari febrili cu vârsta mai mică de 3 luni, gazde cu apărare imună compromisă (malnutriţie sau alte stări imunodeficitare, ereditare sau dobândite), la care semnele de bronhopneumonie nu sunt nete. Nefolosirea antibioticelor, administrarea lor tardivă, alegerea unor doze sau căi de administrare neadecvate, toate supun sugarul riscului complicaţiilor bacteriene care pot fi imprevizibile ca evoluţie şi ameninţătoare de viaţă. Se optează obişnuit pentru asocierea dintre o β-lactamină (ampicilină 150-200 mg/kg) şi un aminoglicozid (gentamicină 5-6 mg/kg). Ca medicaţie alternativă se pot utiliza cefalosporine de generaţia I (cefazolin sau cefadroxil) sau de generaţia II (cefaclor sau cefuroxim) în doză de 50-80 mg/kg/zi divizate la interval de 12 ore, administrate pe cale orală sau claritromicină 15 mg/kg/zi (Clacid) sau Augmentin 40 mg/kg/zi.

Foarte controversată este oportunitatea administrării medicaţiei bronhodilatatoare. Efectul acesteia nu este atât de prompt ca în astm, constatându-se că, în general, nu ameliorează spectaculos simptomatologia, gradul de oxigenare şi nu scurtează durata bolii, dar părerile sunt foarte împărţite. Medicamentele bronhodilatatoare în aerosoli (salbutamol, albuterol ş.a) sunt frecvent folosite empiric şi se acceptă că, dacă se obţine ameliorare, eventualitate raportată în aproximativ 30% dintre cazuri, acestea ar trebui continuate.

Epinefrina sau alţi agenţi adrenergici au o bază teoretică pentru utilizare, prin efectul lor de diminuare a congestiei venoase şi edemului mucoasei prin vasoconstricţie. Aerosolii cu epinefrină pot avea efect favorabil în bronşiolită.

Glucocorticoizii pentru administrare i.v. (hemisuccinat de hidrocortizon) se recomandă pentru efectul lor antiedematos. Doza medie recomandată este de 10-15 mg/kg/zi, repartizată în 3-4 prize/24 ore. Indicaţia lor este justificată de rezultatele favorabile obţinute în practică, de ideea că primul *wheezing* este uneori prima criză de astm, că repetabilitatea crizelor de *wheezing* sugerează astmul. Sunt autori care acceptă ideea corticoterapiei numai pentru edemul cerebral asociat, în cazurile grave, „toxice", cu sindrom bronhoobstructiv grav. Administrarea de metilprednisolon i.v. (10-25 mg/kg) permite amânarea sau chiar renunţarea la ventilaţie asistată cu presiune pozitivă intermitentă. Unele date din literatură vorbesc de rolul

glucocorticoizilor în prevenirea bolii pulmonare cronice reziduale (de după bronşiolită).

Administrarea de ribavirin în aerosoli, agent antiviral specific, conduce la efecte clinice modeste. Intră în discuţie în formele foarte severe şi în cazurile de handicapuri biologice asociate. Virazid, produs conceput special pentru tratamentul bronşiolitei cu VSR, se administrează în aerosoli 12-18 ore/zi, 3-7 zile. Doza este de 20 mg/ml ribavirin pentru soluţia de aerosoli. Flaconul conţine 6 g/100 ml.

Cazurile grave cu insuficienţă respiratorie acută marcată şi desaturare în oxigen a sângelui arterial rezistentă la tratamentele menţionate necesită ventilaţie asistată prin intubarea bolnavului.

Pneumonii nebacteriene (atipice)

Sunt un grup de afecţiuni pulmonare comunitare produse de agenţi etiologici nebacterieni, caracterizate clinic prin febră (moderată), tuse şi tahipnee (mai importantă la vârstele mici), examen fizic pulmonar sărac (sau normal), iar radiologic prin desen bronhovascular accentuat, cu hiluri îngroşate, trădând afectarea interstiţiului pulmonar. Mulţi medici folosesc diagnosticul de pneumonie acută interstiţială pentru a denumi această boală. Severitatea sindromului infecţios nu atinge gravitatea celui din pneumoniile bacteriene, dar nu există totdeauna elemente sigure de diagnostic diferenţial. Pneumoniile atipice se pot defini ca un proces inflamator acut, soldat cu infiltraţia interstiţiului pulmonar cu celule inflamatorii, asociat sau nu cu alveolită. Se remarcă exsudat inflamator şi în bronhiile mari şi mici.

Etiologie. Cei mai importanţi agenţi etiologici nebacterieni sunt virusurile. Toate virusurile cu tropism respirator se constituie în factori determinanţi ai pneumoniilor interstiţiale, mai frecvent întâlnite fiind virusul sinciţial respirator (VSR), virusurile gripale şi paragripale, adenovirusurile, rinovirusurile şi virusul citomegalic (CMV). Dintre agenţii etiologici nevirali citäm *Mycoplasma pneumoniae* şi germeni din genul *Chlamydia*. Identificarea acestor microorganisme este dificilă, presupunând un laborator specializat. Virusurile izolate de la copiii cu pneumonii atipice sunt agenţii etiologici probabili ai bolii, ei nefiind identificaţi la grupuri martor testate asemănător.

Patogenie. Pentru a înţelege mecanismul tulburărilor în pneumoniile atipice este folositoare rememorarea principalelor elemente histologice ale alveolei pulmonare.

Alveolele sunt dispuse „în ciorchine" în jurul bronhiolelor. Au un perete propriu alcătuit dintr-un strat epitelial unic, celulele fiind situate pe o membrană bazală (analogia cu glomerulul renal este remarcabilă). Epiteliul alveolar este constituit din celule alveolare de tip I în procent de 95% şi din celule cuboidale (celule alveolare de tip II) în procent de 5%, acestea din urmă fiind responsabile de sinteza surfactantului – cea mai importantă substanţă tensioactivă care se opune colapsului alveolar.

Între alveole, în sens opus epiteliului alveolar se află interstiţiul pulmonar, o regiune cu „personalitate" alcătuită dintr-o matrice de ţesut conjunctiv care conţine colagen, fibre elastice, proteoglicani şi glicoproteine. Tot la nivelul interstiţiului se află capilarele pulmonare, care au un endoteliu şi o membrană bazală proprie. Există sedii unde se realizează contact între epiteliul alveolar şi endoteliul capilar, acestea fiind locul schimburilor gazoase alveolo-capilare.

În mod normal, peretele alveolar este foarte subţire (5-10 μ), iar spaţiul alveolar este comparativ mai întins (200-300 μ). În plămânul normal, la nivelul interstiţiului se găsesc şi circa 80 de celule inflamatorii pentru fiecare alveolă, dintre care majoritatea (90%) sunt macrofage alveolare iar celelalte sunt celule fagocitare derivate din monocitele sanguine (limfocitele T şi B). Polimorfonuclearele lipsesc din plămânul sănătos iar celelalte celule sunt „inactive".

Pneumoniile interstiţiale se caracterizează prin acumularea în interstiţiu de celule inflamatorii care devin „activate" de agentul etiologic (fig. 9.8.). Acumularea celulelor inflamatorii şi edemul care rezultă au ca efect îngroşarea remarcabilă a interstiţiului pulmonar (2-4 ori) cu consecinţă previzibilă, tulburarea schimburilor gazoase alveolare şi instalarea hipoxiei. Există, în acelaşi timp, şi afectare difuză alveolară cu necroza celulelor alveolare de tip I şi proliferarea celulelor alveolare de tip II, prezenţa de exsudat în alveole şi formarea de membrane hialine. Se remarcă integritatea membranei bazale.

Procesul inflamator infecţios este reversibil, spre deosebire de inflamaţiile neinfecţioase din sindromul bolii interstiţiale pulmonare de alte etiologii, care are o evoluţie progresivă, spre insuficienţă respiratorie cronică ireversibilă. Adenovirusurile tip 3 pot produce şi ele o afectare de lungă durată (progresivă) a interstiţiului pulmonar.

Deşi cele mai importante modificări histologice sunt în interstiţiu, există alterări şi la nivelul alveolelor. Se descriu două variante de afectare pulmonară în pneumoniile virale.

În prima variantă (caracteristică pentru infecţia cu VSR), epiteliul ciliar al bronşiilor şi bronşiolelor devine cuboid sau plat, pierzându-şi cilii (implicit se alterează *clearence*-ul muco-ciliar). Ţesutul subepitelial al bronşiilor şi bronşiolelor ca şi pereţii interalveolari sunt infiltraţi cu celule mononucleare, fiind mult mai îngroşaţi.

În a doua variantă (tipică pentru infecţia cu adenovirusuri sau virusuri paragripale), peretele bronşiolar şi alveola au leziuni mai severe. Celulele alveolare şi epiteliul bronşic prezintă necroze şi incluzii intranucleare. Epiteliul alveolar este înlocuit cu un epiteliu stratificat nediferenţiat. Unele alveole sunt tapisate cu membrane hialine groase, care tulbură schimburile gazoase. În interstiţiul pulmonar şi peretele bronşiolelor există un

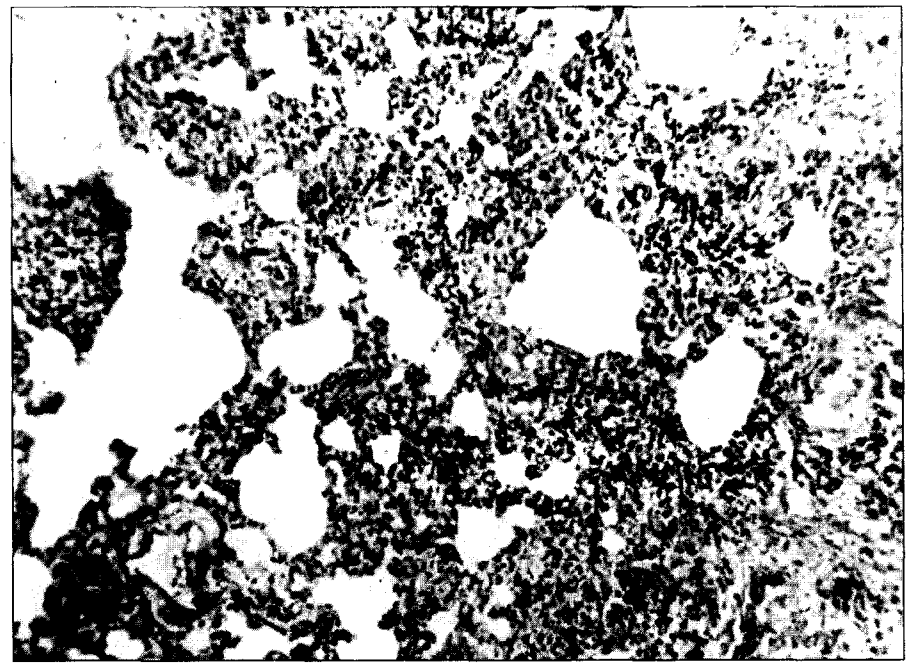


Fig. 9.8. Pneumonie interstiţială, aspect histologic. Acumularea de celule inflamatorii în interstiţiu, edem inflamator având ca rezultat îngroşarea remarcabilă a interstiţiului pulmonar (de 2-4 ori) cu tulburări de ventilaţie (alveole de dimensiuni diferite), având drept consecinţă tulburări de oxigenare (hipoxie).

infiltrat inflamator alcătuit din macrofage, plasmocite şi limfocite.

Manifestările clinice. Semnele şi simptomele acuzate de bolnav sunt comune infecţiilor căilor aeriene inferioare. Febra lipseşte în 92% dintre cazuri sau are valori medii. Afecţiunea pulmonară este precedată de infecţia căilor aeriene superioare (coriză, obstrucţie nazală, indispoziţie, anorexie), după care se instalează (în 2-3 zile) tabloul clinic complet al bolii, manifestat prin tuse şi dureri toracice (copil mare) sau tuse şi tahipnee (vârste mici). Sugarul din primul semestru de viaţă dezvoltă insuficienţă respiratorie acută cu tahipnee (> 40 resp/minut), bătăi ale aripilor nasului, cianoză perioronazală, tiraj suprasternal şi intercostal inferior. Semnele fizice sunt sărace, reduse la respiraţie suflantă, raluri bronşice şi ronchusuri, ocazional raluri alveolare, foarte variabile şi în general neconcordante cu rezultatul examenului radiologic. În pneumonia gripală se asociază frecvent convulsii, în infecţia cu adenovirusuri tulburări gastrointestinale şi alterarea în grade variabile a stării de conştienţă (fără a se ajunge însă la starea de comă), iar pentru pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* asocierea *rash*-ului este cvasicaracteristică. Gravitatea tabloului clinic este remarcabilă la sugarul mic sau sugarul cu handicap biologic (distrofia avansată, boli congenitale de cord asociate, copiii plurispitalizaţi). Manifestările clinice în pneumonie sunt cu atât mai puţin specifice (caracteristice), cu cât vârsta este mai mică (în special la nou născut). Cele mai comune manifestări sunt tusea şi tahipneea, la care se asociază diferite semne nespecifice de boală (anorexie, stagnare ponderală). Există pneumonii fără insuficienţă respiratorie francă sau fără tablou stetacustic pulmonar modificat. Tusea şi tahipneea sunt adesea singurele manifestări decelabile clinic.

Examene de laborator.

Radiografia pulmonară este singurul examen paraclinic realmente util pentru susţinerea diagnosticului (în afara examenului virusologic). Aspectul caracteristic constă în îngroşarea vizibilă a desenului bronhovascular cu accentuarea interstiţiului şi infiltrate difuze. Se mai asociază tulburări de ventilaţie (zone de hiperclaritate sau atelectazii segmentare). Aspectul radiologic este asemănător cu cel din bronşiolită (deşi hiperinflaţia nu atinge acelaşi grad).

Cu excepţia examenelor necesare pentru identificarea agentului etiologic (culturi din secreţii nazofaringiene sau chiar din plămâni, prelevate prin puncţie bioptică pulmonară şi examene serologice pentru evidenţierea anticorpilor specifici antivirali), doar imunograma serică mai poate servi la susţinerea diagnosticului, demonstrând hiper IgG şi IgM. În mod particular se remarcă prezenţa aglutininelor la rece în pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae*.

Forme clinice particulare

Pneumonia cu Chlamydia la sugarul mic. Un procent de 5-20% dintre parturiente suferă de infecţie genitală cu *Chlamydia*. Copiii acestor femei se infectează în timpul travaliului, la trecerea prin filiera pelvigenitală şi în procent de 35% fac conjunctivite; 20% dintre ei dezvoltă

pneumonii. Debutul acestei pneumonii este tipic între 3-6 săptămâni de viaţă, asocierea cu conjunctivita rebelă la terapia clasică fiind sugestivă pentru această etiologie. Sugarul are stare generală bună, este afebril, dar devine treptat tahipneic, tuşeşte frecvent, cu crize paroxistice (asemănătoare cu cele din tusea convulsivă), poate prezenta cianoză perioronazală şi crize de apnee. Auscultator se disting uneori raluri subcrepitante. Pe un lot de 205 sugari spitalizaţi, sub vârsta de 3 luni, cu diagnosticul de pneumonie, *Chlamydia* a fost întâlnită ca agent etiologic în 31% dintre cazuri.

În 50% dintre cazuri se asociază convulsii sau otita medie supurată. Examenul radiologic evidenţiază infiltrat difuz, iar imunoelectroforeza proteinelor serice demonstrează hiper IgM şi hiper IgG, cu valori mult depărtate de normal (de 2-4 ori mai mari).

Hemograma prezintă hipereozinofilie, numărul absolut al eozinofilelor depăşind 400/mm^3. Deoarece infecţia sugarului este cauzată de infecţia cervicală a mamei, prevenirea bolii se face eficient prin tratarea corectă a femeilor înainte de travaliu.

Diagnosticul etiologic se susţine prin demonstrarea incluziilor cu *Chlamydia* în alveolele pulmonare prelevate prin puncţia biopsie pulmonară.

Pneumonia din boala incluziilor citomegalice. Citomegalovirusul (CMV) are specificitate de specie, fiind încadrat în grupul herpes-virusurilor. Nou născutul dobândeşte infecţia transplacentar, fiindu-i transmisă de la mamele seropozitive în timpul sarcinii. Boala îmbracă forme clinice de gravitate variată, de la forme multisistemice, grave (potenţial fatale) la forme clinice asimptomatice (circa 90%).

Boala dobândită în perioada perinatală (sursa fiind de obicei mama excretoare de virus) se poate manifesta monosistemic, cu pneumonie acută interstiţială, cu incubaţie de 6-8 săptămâni. Pneumonia cu CMV este recunoscută ca o entitate etiologică particulară la sugarul mic. Pe un lot de 205 sugari, spitalizaţi înaintea vârstei de 3 luni cu diagnosticul de pneumonie, CMV a fost întâlnit în 20% dintre cazuri. Aspectul clinic nu este caracteristic. Copilul prezintă tuse spastică, frecventă, repetitivă, iar radiologic se demonstrează infiltrat peribronşic difuz, moderată hiperaerare. Tabloul clinic şi cel radiologic nu pot sugera nici o etiologie particulară. Hemograma evidenţiază leucocitoză (14.000-19.000/mm^3), iar culturile bacteriene rămân sterile. Impresionează evoluţia trenantă a pneumoniei, care nu manifestă tendinţă la vindecare, ci evoluează spre insuficienţă respiratorie cu tendinţă la cronicizare, punând probleme de diagnostic diferenţial cu pneumonia interstiţială descuamativă.

Diagnosticul etiologic se susţine cu dificultate, după demonstrarea prezenţei CMV în sânge şi urină, prin însămânţarea pe culturi de fibroblaşti umani. Prezenţa anticorpilor IgM şi IgG la imunofluorescenţă este un argument pentru diagnostic şi pentru o infecţie recent dobândită. Prezenţa anticorpilor şi excreţia virusului exprimă încărcătura antigenică mare. Puncţia biopsie pulmonară permite, de asemenea, diagnosticul etiologic, în celulele alveolare infectate cu CMV obiectivându-se o incluzie intranucleară caracteristică, comparată clasic cu „ochiul de bufniţă".

Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae se întâlneşte rar sub vârsta de 4-5 ani, maximum de incidenţă fiind între 5-15 ani. Debutul bolii survine după o incubaţie de 3 săptămâni şi se caracterizează prin febră, cefalee şi dureri la deglutiţie. Tusea neproductivă iniţial devine paroxistică, sacadată, apoi cu expectoraţie cu striuri sanguinolente. Auscultator se pot percepe raluri crepitante şi expir prelungit. Simptomele sunt mai severe decât modificările examenului fizic pulmonar. Manifestarea majoră a bolii este pneumonia, dar există şi alte tipuri de afectare a căilor aeriene inferioare (bronşita) precum şi prindere sistemică: pericardită, miocardită, artrită, meningoencefalită. Cea mai particulară asociere este cea dintre pneumonie şi *rash* (11% dintre cazuri). Aspectul *rash*-ului din infecţia cu *Mycoplasma pneumoniae* îmbracă o mare varietate de forme, fiind situat pe trunchi, braţe şi membre inferioare.

Rash-ul poate fi maculoeritematos, maculopapuloeritematos, vezicular, bulos, peteşial, pruriginos sau de tip urticarian. Durata exantemului este de 7-14 zile, fiind maxim în timpul perioadelor febrile. Pe lângă exantem, se constată uneori şi stomatita ulceroasă sau conjunctivita. Tabloul clinic al acestor bolnavi impune diagnosticul diferenţial cu rujeola atipică sau cu formele mittigate apărute la copiii vaccinaţi. Virusul Coxsakie poate produce şi el pneumonie, exantem veziculos şi meningită cu lichid clar, iar adenovirusul tip 7 este responsabil de o pneumonie asociată cu eritem multiform sau *rash* morbiliform. Virusul ECHO tipul 6 şi 11 produce şi el o boală ale cărei manifestări clinice majore sunt pneumonia şi enantemul. Intră în discuţie şi posibilitatea alergiei la antibiotice, deoarece majoritatea copiilor cu *rash* asociat infecţiei cu *Mycoplasma pneumoniae* primesc antibiotice pentru suspiciunea de pneumonie bacteriană şi *rash*-ul survine după administrarea lor. Febra, *rash*-ul, miocardita la sugar pot aduce în discuţie diagnosticul de boală Kawasaki.

Diagnostic pozitiv

Asocierea febră, tuse şi tahipnee (pentru sugar) sau febră, tuse şi dureri toracice (pentru copilul mai mare), în prezenţa unor modificări radiologice tipice şi a unor modificări minore ale examenului fizic permite diagnosticul de pneumonie nebacteriană (interstiţială), fără precizarea etiologiei. Completând investigarea bolnavului cu determinări virusologice sau serologice, se poate evidenţia agentul etiologic. Pentru detectarea agentului etiologic viral se recomandă 3 categorii de determinări, şi anume: izolarea virusului (din exsudat nazal sau faringian), detectarea antigenului viral (testul ELISA pentru VSR)

sau RFC pentru identificarea anticorpilor specifici antivirali. Creşterea titrului lor în convalescenţă probează etiologia. Proteina C reactivă are valori medii de 2,5 ± 1,9 mg/dl (în timp ce în pneumoniile bacteriene valorile proteinei C reactive ajung la 5,7 ± 6,1 mg/dl).

Diagnostic diferenţial

Infecţiile căilor aeriene inferioare trebuie diferenţiate de infecţiile căilor aeriene superioare, cele două tipuri de afecţiuni având durată de evoluţie, tratament şi prognostic diferite. Diferenţierea nu este întotdeauna uşoară şi depinde de momentul examinării bolnavului. Foarte multe boli respiratorii de etiologie virală debutează cu infecţii de căi aeriene superioare, după care infecţia „coboară" şi se supraadaugă semne ale infecţiei de căi aeriene inferioare (tuse şi dispnee). Precizarea sediului infecţiei de căi aeriene inferioare prezintă unele dificultăţi. Tusea aspră, stridorul şi vocea răguşită sunt caracteristice inflamaţiilor laringelui, tusea productivă fără modificări stetacustice este tipică pentru bronşita acută, pe când asocierea tuse, *wheezing* şi dispnee impune diagnosticul de bronşiolită acută.

Una dintre cele mai grele probleme din practica pediatrică este aceea de a diferenţia pneumoniile bacteriene de cele nebacteriene (primele impun tratrament antibiotic). Problema este reluată şi discutată pe larg în subcapitolul destinat pneumoniilor bacteriene. Se poate anticipa ideea că nici un criteriu clinic, radiologic sau de laborator nu permite diferenţierea sigură între pneumoniile virale şi cele bacteriene.

În etapa următoare de diagnostic se pune problema stabilirii etiologiei pneumoniilor interstiţiale. În absenţa unui laborator specializat, această etapă nu mai poate fi parcursă. Asocierea pneumonie-*rash* constituie o sugestie pentru cercetarea infecţiei cu *Mycoplasma pneumoniae*, pe când evoluţia concomitentă a unei pneumonii şi a unei conjunctivite la sugarul mic ridică suspiciunea de infecţie cu *Chlamydia*.

Medicul este în situaţia să interpreteze o radiografie pulmonară cu desen bronhovascular accentuat şi aspect de boală obstructivă difuză (hiperinflaţie şi atelectazii). Având în vedere factorul vârstă şi elementul de frecvenţă a infecţiilor, acestea par cele mai probabile cauze. Nu există nici un caracter radiologic care să permită presupunerea unui anumit agent etiologic. Se vor exclude alte inflamaţii neinfecţioase ale interstiţiului pulmonar, cum sunt bolile cu patogenie presupus imună (alveolita fibrozantă criptogenică, bronşiolita obliterantă cu afectare alveolară difuză, pneumonia interstiţială descuamativă sau pneumonia Hecht, cu celule gigante).

Nu se va pierde din vedere faptul că 15% dintre copiii care au suferit pneumonii nebacteriene prezintă imagini radiologice persistente (1-5 ani). Referitor la eficacitatea diagnostică a examenului radiologic în infecţiile căilor aeriene inferioare, studiile au demonstrat că aceasta este de 20%. Acest procent reprezintă cazurile în care medicul a trebuit să-şi reconsidere diagnosticul şi respectiv atitudinea terapeutică, după efectuarea radiografiei pulmonare.

De obicei, examenul radiologic doar argumentează diagnosticul, ceea ce demonstrează că pneumoniile bacteriene sunt mai frecvent subestimate la debut şi etichetate drept virale. De fapt, diferenţierea viral/bacterian în legătură cu etiologia pneumoniilor este foarte dificilă, neexistând criterii sigure clinice, radiologice sau de laborator.

Evoluţia pneumoniilor nebacteriene

Durata evoluţiei unei pneumonii nebacteriene este în medie de 10-14 zile, iar la sfârşitul intervalului se obţine iniţial rezoluţie clinică, urmată apoi de rezoluţie radiologică. Un studiu pe 205 cazuri de sugari spitalizaţi cu diagnosticul de pneumonie înaintea vârstei de 3 luni a arătat că 68% dintre cazuri au necesitat reinternarea în spital în cursul primului an de viaţă şi la distanţă de 2 luni de la episodul acut. 80% dintre copii mai prezentau încă modificări radiologice (reacţie interstiţială şi hiperinflaţie). La 60% dintre copiii care au avut imagini radiologice persistente s-a demonstrat, în timp, alterarea funcţiei respiratorii. Se poate susţine că există o relaţie între pneumoniile din perioada de sugar şi incidenţa bolilor pulmonare la vârstele mai mari. Se pare că pneumoniile precoce predispun la creşterea morbidităţii prin boli pulmonare la adult.

Se admite că mortalitatea prin pneumoniile virale este relativ mică, dar suprainfecţia bacteriană este întotdeauna prezentă în cazurile cu evoluţie fatală. În 25-75% dintre pneumoniile bacteriene se pot evidenţia şi agenţi virali, demonstrând că infecţia virală precede şi probabil favorizează suprainfecţia bacteriană. Unele pneumonii (VSR, *M. pneumoniae*) sunt reputate a se suprainfecta bacterian mai rar, pe când altele (pneumoniile cu virus gripal sau rujeolic) sunt predispuse la această complicaţie. Momentul în care o pneumonie virală devine bacteriană este greu sau aproape imposibil de sesizat, chiar dacă se utilizează examenul clinic, radiologic şi de laborator.

Infecţia cu adenovirus tip III poate avea o evoluţie fulminantă. Sugarul are de la început o stare generală gravă, cu alterarea senzoriului şi insuficienţă cardiorespiratorie majoră. Decesul survine în 1-3 zile, iar examenul histopatologic demonstrează modificări histopatologice extensive şi necroză tisulară marcată. Pneumoniile interstiţiale cu adenovirus se pot complica cu afectare pulmonară permanentă (bronşiolită obliterantă, bronşiectazie sau fibroză pulmonară).

Tratament

Tratamentul pneumoniilor nebacteriene se suprapune peste cel al bronşiolitelor, cu menţiunea că, în absenţa *wheezing*-ului, medicaţia bronhodilatatoare şi antiedematoasă nu are indicaţie (utilitatea lor rămâne discutabilă

chiar şi în bronşiolită). Pneumoniile virale nu beneficiază de terapia cu antibiotice, care se pare că nu previn suprainfecţia bacteriană. Antibioterapia se recomandă de necesitate pentru sugarul de vârstă mică (primul trimestru de viaţă), care suferă de pneumonie neprecizată etiologic, dacă este febril, distrofic sau plurispitalizat, dacă există semne probabile de suprainfecţie bacteriană, dacă aspectul general este grav (febră, stare toxică), dacă febra este în creştere, tusea a devenit productivă şi examenul radiologic „se complică" cu focare de bronhoalveolită diseminată şi dacă reactanţii de fază acută (VSH, proteina C reactivă) se pozitivează, ceea ce denotă, de asemenea, suprainfecţie bacteriană. Hiperleucocitoza cu neutrofilie are aceeaşi semnificaţie. În aceste circumstanţe, tratamentul nu este „ţintit" şi se recomandă asocierea a două antibiotice cu spectru larg (ampicilină 100-200 mg/kg/zi şi gentamicină 5-7mg/kg/zi). Durata tratamentului recomandat este de 7-10 zile, calea de administrare fiind i.v. la început. Terapia antiinfecţioasă va fi iniţiată exclusiv după criterii clinice ± radiologice, înainte de precizarea etiologiei (dar după recoltarea examenelor bacteriologice). Schimbarea antibioticelor se va face numai dacă laboratorul aduce noi precizări sau evoluţia bolnavului este nesatisfăcătoare (se trece la terapie antimicrobiană ţintită). Durata tratamentului se hotăreşte în funcţie de evoluţia clinică şi nu de cea radiologică (care poate prezenta modificări persistente).

Pneumonia cu Mycoplasma evoluează favorabil sub tratament cu eritromicină propionat (30-50 mg/kg/zi) sau tetraciclină (30-50 mg/kg/zi) care poate fi înlocuită cu succes de doxiciclină (4 mg/kg în prima zi apoi 2 mg/kg în zilele următoare, existând şi avantajul administrării unei doze unice), claritromicină (Clacid) 15 mg/kg/zi. Penicilina nu este eficientă în infecţia cu *Mycoplasma*, acest agent etiologic fiind lipsit de perete celular propriu. Antibioticul de şoc este eritromicina (tetraciclina fiind formal contraindicată la vârstele mici). Durata tratamentului este de 7-10 zile.

Pneumonia cu Chlamydia trachomatis răspunde favorabil la tratamentul cu eritromicină (40 mg/kg) sau claritromicină (Clacid), dar este necesar ca acesta să fie prelungit timp de 3-4 săptămâni, până la completa eradicare a agentului etiologic. S-a mai propus ca variantă administrarea de sulfizoxazol (Gantrisin) în doză de 100 mg/kg/zi pentru preparatele cu administrare parenterală sau 150 mg/kg/zi, pentru preparatele cu administrare orală (tb. 500 mg).

Pneumonia cu CMV poate fi tratată cu medicamente antivirale, dar acestea sunt potenţial toxice şi nu au făcut proba eficacităţii lor terapeutice.

Dintre medicamentele cu acţiune specifică antivirală citām amantadina şi ribavirina. Având în vedere preţul de cost şi raportul cost-beneficiu, recomandarea lor este rezervată exclusiv formelor grave de boli virale, ameninţătoare de viaţă, care evoluează în epidemii severe şi afectează grupe de copii cu risc crescut de îmbolnăviri virale.

Amantadina este un agent antiviral sintetic, având o structură de amină triciclică. Acţiunea principală este de a inhiba replicarea virusului gripal, dar are acţiune şi asupra altor virusuri. Administrată pe cale orală se absoarbe bine din tubul digestiv şi este eliminată în urină în cea mai mare parte. Produsul comercial Symmetrell prezintă substanţa sub formă de capsule de 100 mg sau de sirop pentru uz pediatric (50 mg/linguriţă). Doza pentru copilul de 1-9 ani este de 4,4-8,8 mg/kg, fără a se depăşi însă doza de 150 mg/zi. Copilul mare şi adultul vor primi 2x100 mg/zi. Nu se va pierde din vedere posibilitatea acţiunii lui toxice asupra sistemului nervos (10% din cazuri).

Ribavirin (Virazid) este un agent antiviral cu acţiune specifică pe VSR şi virusurile gripale A-B. Se administrează în aerosoli, 12-18 ore/zi, 3-7 zile succesiv. Se livrează în flacoane de 6 g la 100 ml şi aerosolii provin dintr-o soluţie de 20 mg/ml.

Probleme terapeutice dificile ridică pneumoniile interstiţiale cu evoluţie trenantă care evoluează progresiv spre fibroză interstiţială pulmonară criptogenică. S-au propus soluţii eroice cu doze prelungite de corticosteroizi (ca în hepatita acută agresivă), dar rezultatele rămân modeste.

Terapia cu aerosoli şi ventilaţia mecanică devin rareori necesare în tratamentul pneumoniilor acute virale, cu excepţia vârstelor mici.

Tratamentul simptomatic include terapie antitermică (acetaminofen sau aspirină 10 mg/kg în 3-4 prize/zi), fără a depăşi doza totală de aspirină de 1,4 g/zi pentru copilul mare. Sugarul mic beneficiază de metode fizice cu efect hipotermizant (băi, împachetări). Supresia tusei este un deziderat al familiei şi nu al medicului. Se pune problema sedării tusei numai atunci când este foarte frecventă şi obositoare, împiedicând somnul şi alimentarea copilului. Sedarea tusei nu este recomandabilă la copilul mai mic de 2 ani.

Rămâne ca o indicaţie generală, ca în orice împrejurare în care nu putem distinge exact dacă o pneumonie este bacteriană sau virală, să o tratăm cu antibiotice, ca şi cum ar fi de etiologie bacteriană sigură.

Formele de gravitate medie care evoluează la sugarul eutrofic în vârstă de peste 3 luni pot beneficia de monoterapie cu penicilină G (50.000-100.000 UI/kg/zi, doză care se poate creşte la 200.000-400.000 UI/kg/zi). Ca variantă alternativă se mai pot utiliza ampicilină (100-200 mg/kg/zi) sau amoxicilină (40-50 mg/kg/zi) oral în 4 prize, claritromicina (Clacid), 15 mg/kg/zi în două prize oral zilnic sau azitromicina (Sumamed) 10 mg/kg/zi, 3 zile succesiv, priză unică zilnică.

În formele de gravitate mai mare, care necesită internare obligatorie, schema de tratament admite antibioterapie neţintită cu ampicilină + gentamicină sau cefalosporine de generaţia II-a (Cefuroxim) sau de generaţia a III-a.

Pneumonii bacteriene

În definiţia clasică a termenului, pneumoniile constituie un grup de boli care sunt rezultatul infectării bacteriene a parenchimului pulmonar. Histopatologic se caracterizează prin infiltrarea cu celule inflamatorii a interstiţiului şi acumularea de exsudat intraalveolar. Pneumoniile care evoluează cu necroză parenchimatoasă (agenţii etiologici cei mai frecvent întâlniţi fiind stafilococul şi germenii gram negativi) sunt succedate de abcese pulmonare.

Microorganismele invadează în mod obişnuit plămânul pe care aerogenă (din aer sau prin inhalarea secreţiilor nazofaringiene infectate). Este posibilă infectarea plămânului şi pe cale hematogenă sau exogen (plăgi toracice penetrante). Nu se vor pierde din vedere eventualităţile iatrogene (intubaţie pentru anestezie, bronhoscopie, terapie bronşică cu aerosoli).

Plămânul este un excelent exemplu de interacţiune între organismul gazdei şi eventualii agenţi patogeni.

Diagnosticul clinico-radiologic de pneumonie nu întâmpină dificultăţi, dar stabilirea agentului etiologic responsabil este o sarcină dificilă pentru medic (figurile 9.9. – A şi B, 9.10., 9.11. – A şi B, 9.12. – A şi B). Acesta trebuie să facă distincţie între o pneumonie de etiologie virală şi una de etiologie bacteriană. O dată stabilită apartenenţa la una din etiologii se mai cere să se identifice dacă agentul etiologic izolat este cel responsabil de îmbolnăvire. Această cerinţă este greu de îndeplinit în condiţiile practicii pediatrice curente.

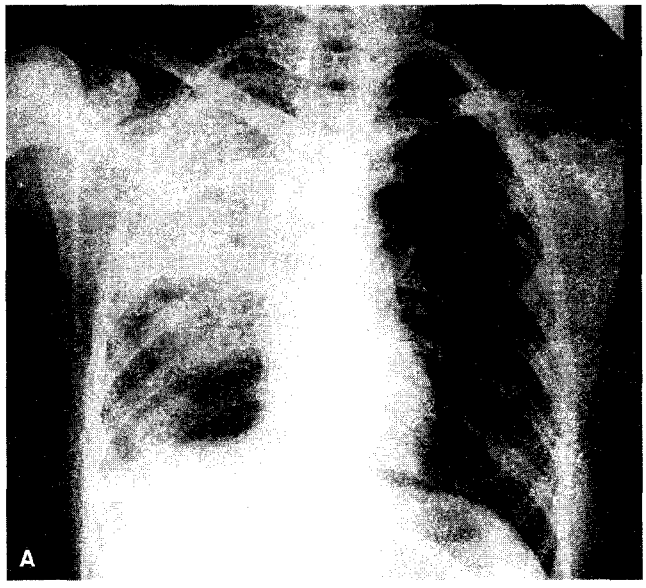


Fig. 9.9. **A.** Opacitate de intensitate costală care cuprinde lobul superior drept, emfizem compensator la nivelul plămânului stâng, cu coborârea diafragmului de această parte. Imaginea sugerează pneumonie apicală dreaptă. **B.** Acelaşi caz, imagine de profil. Opacitate bine delimitată la nivelul lobului superior drept, cu proiectarea anterioară a sternului prin emfizemul compensator.

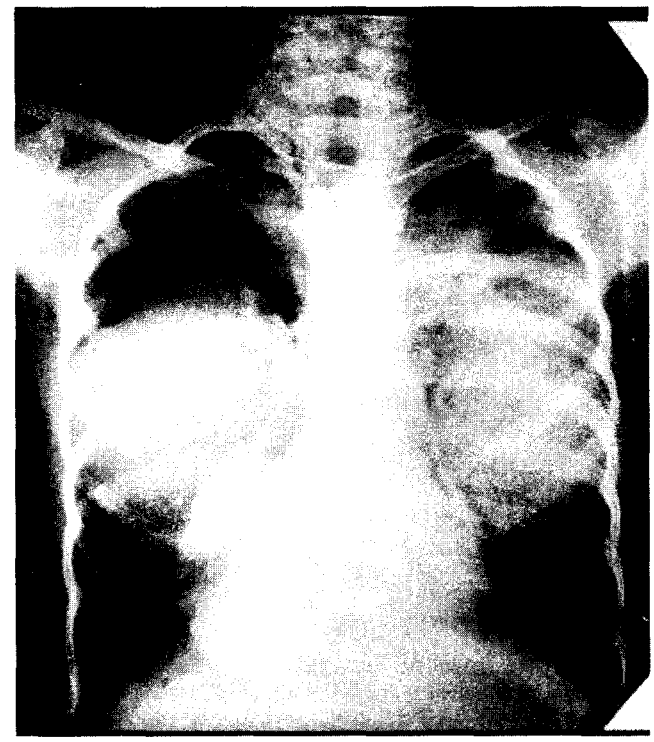


Fig. 9.10. Trei opacităţi rotunde, de intensitate costală, bine delimitate, dispuse în ambii câmpi pulmonari. Diagnostic: multiple chiste hidatice gigante, bilaterale (confirmate intraoperator).

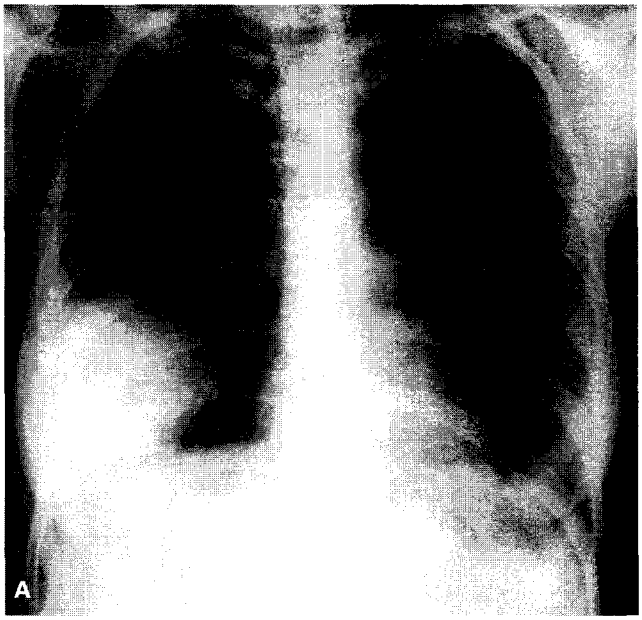


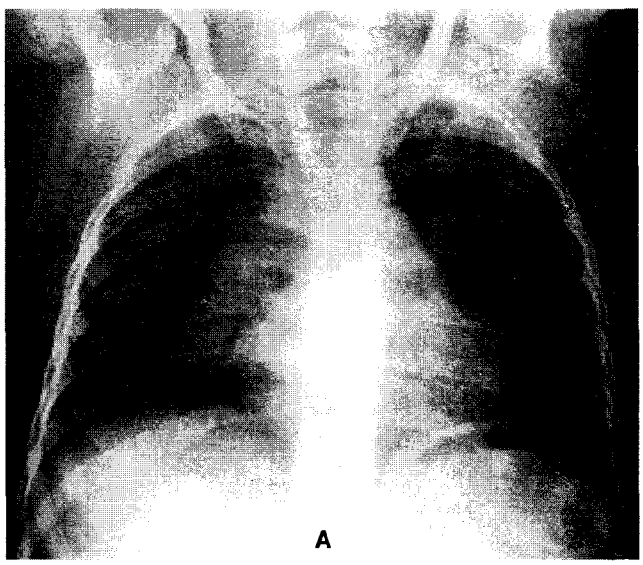
Fig. 9.11. **A.** Opacitate rotundă, de intensitate costală, bine delimitată, situată la periferia lobului inferior drept, sugerând formaţiune tumorală sau chistică, în realitate o pneumonie segmentară care a evoluat favorabil sub tratament cu antibiotice betalactaminice. **B.** Acelaşi caz, imagine de profil.

S-a încercat să se întocmească un scor de diagnostic pozitiv pentru pneumoniile bacteriene, care include şi un scor de diagnostic radiologic (tabel 9.6.).

Scorul de diagnostic îşi propune să susţină, pe baza unor criterii clinice şi de laborator uşor de obţinut, diagnosticul de pneumonie bacteriană, chiar în lipsa unor culturi pozitive (tabelul 9.7.). Aplicând acest scor de diagnostic, sugestia etiologică este următoarea:

- infecţie virală a căilor aeriene superioare = 0;
- infecţie bacteriană ≥ 1;
- pneumonie virală = 1,5-3;
- pneumonie pneumococică = 4,4 ;
- pneumonie stafilococică = 6,5;
- pneumonie cu *Haemophilus influenzae* = 1,5.

Rezultatele acestui scor pot fi falsificate. Astfel, leucopenia poate fi întâlnită în infecţia gripală, dar şi în



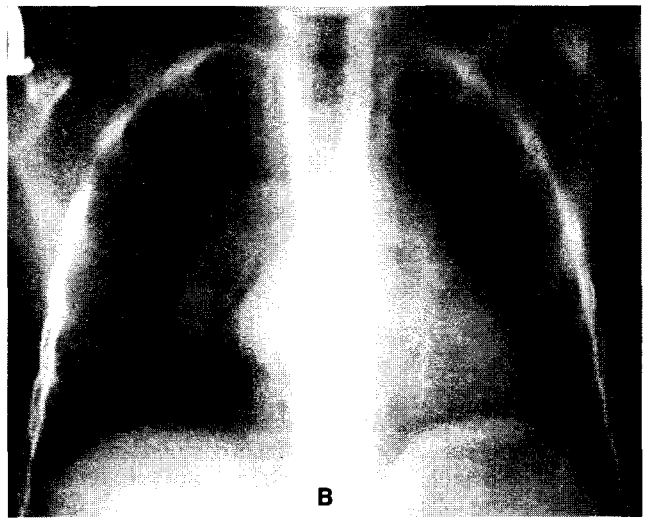


Fig. 9.12. **A.** Radiografie toracică în proiecţie anterioară. Opacitate parahilară dreaptă, sugerând adenopatie hilară tuberculoasă. **B.** Tomografie pulmonară. Adenopatii parahilare dreaptă şi stângă, bine delimitate, într-un complex primar tuberculos la un copil cu hiperergie la tuberculină.

Tabel 9.6. Sistemul pediatric de scor radiologic în pneumonii

	SCOR
1. INFILTRATE (CONDENSĂRI)	
Bine definite: lobare, segmentare, lobulare (rotunde)	+ 2
Pete (zone) lobulare, alveolare, greu de definit	+ 1
Desen interstiţial peribronşic	- 1
2. LOCALIZARE	
Un singur lob	+ 1
Lobuli multipli sau în ambii plămâni	+ 1
Sedii multiple – predominant perihilar	- 1
3. SPAŢIUL PLEURAL	
Ocuparea minimă a unghiului costodiafragmatic	+ 1
Pleurezie francă	+2
4. ABCESE, PNEUMATOCELE ŞI BULE	
Echivoc	+1
Definit	+ 2
5. ATELECTAZII	
Subsegmentare	-1
Afectare lobară (în dreapta, lob superior sau mediu)	- 1
Afectare lobară a altor lobi	0

stafilococia pulmonară gravă. Gripa se poate suprainfecta cu stafilococ. Folosirea cu regularitate a antitermicelor (paracetamol) poate masca o infecţie bacteriană.

Stabilirea agentului etiologic al pneumoniilor bacteriene se face prin culturi din sânge sau lichidul pleural. Culturile din spută, atât de apreciate în medicina clasică, şi-au pierdut treptat din valoarea diagnosticului. Toţi autorii sunt de acord că sputa este frecvent contaminată de flora oro-faringiană şi nu indică agentul patogen responsabil de apariţia pneumoniei. Trebuie să recunoaştem că identificarea agenţilor etiologici ai pneumoniilor bacteriene este sigură doar utilizând tehnici invazive, cum sunt aspiratul traheobronşic obţinut prin bronhoscopie (bronhoscop cu fibră optică şi cateter telescopat), spălătura bronhoalveolară obţinută prin aceeaşi tehnică sau puncţia biopsie pulmonară aspirativă, dirijată fluoroscopic. Se poate recunoaşte că preţul acurateţei diagnosticului etiologic şi al unui tratament antibiotic ţintit este plătit foarte scump. În acest context, de mare interes se dovedeşte identificarea antigenului capsular pneumococic în secreţiile şi lichidele bolnavului (prin tehnica contraimunoelectroforezei, aglutinării latex sau PCR – *polymerase chain reaction*).

Aceste metode permit un diagnostic etiologic rapid, exact şi ieftin şi înlocuiesc cu succes rezultatul unei culturi pozitive pentru pneumococ (care nu depăşeşte 50% dintre determinări).

Cele mai obişnuite greşeli care se fac în practica pediatrică rezultă fie din „minimalizarea" unei bronşite, fie prin suprainterpretarea unei simptomatologii respiratorii minore. Pentru nou născut, sugar şi copil mic, care suferă de infecţia căilor aeriene inferioare, semnele şi simptomele de afectare pulmonară sunt adesea nespecifice, iar datele clinice obţinute la examenul fizic al aparatului respirator sunt în mod notoriu foarte sărace.

Nu este surprinzător să se găsească modificări radiologice care să pledeze pentru diagnosticul de pneumonie la un sugar, care pare să sufere de o infecţie de căi aeriene superioare şi nici ca afectarea pulmonară să fie sugerată doar de febră şi tahipnee. Tusea va fi interpretată ca semn de pneumonie la nou născut şi sugarul din primul trimestru

Tabel 9.7. Scor de diagnostic pentru pneumoniile bacteriene

Scor radiologic	Vezi tabel 9.6.
Leucocitoza (> 20000 /mm^3)	+ 1
Număr absolut de polimorfonucleare (> 10000 /mm^3)	+ 1
Deviere la stânga a formulei leucocitare (polimorfonucleare tinere >500 /mm^3)	+1
Temperatura > 39 °C	+1
Proteina C reactivă (> 20 mg/dl)	+1

de viaţă, în absenţa altor semne şi simptome din partea aparatului respirator.

Prezenţa unui epanşament pleural constituie indicaţie formală de toracenteză, pentru a se stabili dacă este vorba de exsudat sau transsudat. Intervenţia devine imperios necesară dacă febra persistă peste 72 ore de la introducerea antibioticelor considerate adecvate, dacă volumul lichidului produce disfuncţie respiratorie sau deplasează mediastinul.

Pentru a veni în întâmpinarea mijloacelor de apărare antimicrobiană de care dispune aparatul respirator, pneumoniile bacteriene se vor trata cu antibiotice. În tabelul 9.9. este figurată sensibilitatea la antibiotice a germenilor care produc pneumonii, iar în tabelul 9.10. sunt prezentate dozele uzuale de antibiotice recomandate.

Pneumonia pneumococică

Pneumonia pneumococică este o infecţie acută bacteriană determinată de *Streptococcus pneumoniae* (denumirea veche era de *Diplococcus pneumoniae).* Pneumococul rămâne cel mai frecvent agent etiologic al pneumoniilor la copil, întâlnit în 90% dintre cazuri.

Bacteriologie şi imunologie. Germenul este un coc lanceolat, aşezat în diplo, gram pozitiv, capsulat. Antigenul capsular (polizaharidic) conferă o specificitate de tip. Capsula „se opune" fagocitării (formele necapsulate sunt considerate nevirulente). Anticorpii împotriva antigenului capsular au important rol protector, spre deosebire de anticorpii îndreptaţi împotriva antigenelor C şi M din peretele bacterian, care au un rol minor în protecţia antiinfecţioasă. Polizaharidul capsular cu specificitate de tip poate fi identificat în spută, sânge şi urina bolnavilor, folosind contraimunelectroforeza. Ei se întâlnesc în ser între a 5-a şi a 10-a zi de boală şi semnifică apariţia vindecării.

Epidemiologie. Infecţia pneumococică apare în orice sezon, dar este mai frecventă în sezonul rece (octombrie-martie). Unele tipuri sunt mai virulente pentru adult (1, 3, 4, 6, 7, 12, 14, 18, 19), iar altele au fost întâlnite mai frecvent la copii (1, 6, 14, 19, 23). Pneumococul poate fi depistat în fosele nazale ale unor purtători sănătoşi, dar aceştia au un rol minor în diseminarea infecţiei. Incidenţa maximă a infecţiei pneumococice se înregistrează în perioada de vârstă 6 luni-4 ani.

Patogenie. Cazurile relativ puţine de infecţii respiratorii inferioare produse de *Streptococcus pneumoniae* se datoresc eficienţei barierelor de apărare a aparatului respirator.

Pneumonia pneumococică se instalează numai în condiţiile în care apărarea antiinfecţioasă a tractului respirator scade, apariţia bolii fiind condiţionată în ultimă instanţă de interacţiunea dintre microorganism şi macrofagele alveolare. Prognosticul este sever dacă numărul germenilor pătrunşi în torentul circulator este mare sau titrul antigenului capsular este ridicat.

Pneumonia apare prin aspirarea unor secreţii infectate din căile aeriene superioare. Infecţia virală precede infecţia bacteriană, crescând cantitatea de mucus secretată şi alterând activitatea ciliară. Primele leziuni sunt situate la sediile pulmonare unde ajung iniţial secreţiile aspirate. Curând, aceste secreţii, care nu au putut fi îndepărtate de mişcările cililor respiratori, ajung în alveole. Factori favorizanţi sunt consideraţi infecţia virală, insuficienţa cardiacă, expunerea la fum, traumatismul toracic. În toate aceste condiţii, elementul comun este acumularea de lichid în alveolele pulmonare.

Alveolele „uscate" constituie cea mai sigură garanţie pentru prevenirea infecţiei pneumococice. Edemul alveolar (indiferent de etiologie) constituie un veritabil mediu de cultură pentru pneumococ.

Infecţia cu virusul gripal care precede pneumonia pneumococică realizează distrucţia epiteliului columnar al arborelui traheobronşic şi alterează funcţia ciliară. Prin acţiunea adiţională de inhibare a fagocitozei, acest virus constituie unul dintre cei mai recunoscuţi factori favorizanţi pentru infecţia pneumococică.

Orice proces pulmonar care realizează obstrucţie bronşică, interferând mecanismul local de drenaj al secreţiilor, constituie, de asemenea, factor favorizant pentru boală.

Este notorie creşterea riscului pentru infecţia pneumococică la copiii splenectomizaţi, relaţia fiind insuficient precizată. Astăzi se crede că splina constituie un sediu de electie pentru neutralizarea bacteriilor încapsulate, în absenţa anticorpilor serici. Copiii cu siclemie, având deficienţă de opsonine prin defect al căii alterne a complementului şi asplenie funcţională, sunt incluşi în categoria de risc crescut pentru infecţia pneumococică. Opsonizarea pneumococului depinde atât de calea clasică cât şi de cea alternativă a complementului. Vindecarea pneumoniei pneumococice are loc după apariţia anticorpilor anticapsulari, cu rol în opsonizarea germenilor.

Leziunea alveolară din pneumonia pneumococică debutează printr-un edem alveolar în care „plutesc" germenii, afectarea alveolelor vecine făcându-se prin porii Kohn şi bronhiolele terminale. Are loc extensia centrifugă a infecţiei, cu „prinderea" unor noi alveole. În lichidul alveolar infectat se concentrează curând leucocite polimorfonucleare (dar şi hematii) şi lichidul are caracterele unui exsudat.

În acest stadiu, alveola este exclusă de la schimburile gazoase. Afluxul de leucocite semnifică începutul vindecării prin iniţierea fagocitozei locale. Ulterior, polimorfonuclearele tind să fie înlocuite de macrofage alveolare şi atunci începe rezoluţia procesului inflamator. În momentul în care domină edemul şi hemoragia intraalveolară, leziunea histopatologică este etichetată drept hepatizaţie roşie, pe când invazia de polimorfonucleare şi macrofage, care fagocitează germenii, transformă leziunea în hepatizaţie cenuşie.

Pneumonia pneumococică se limitează obişnuit la un segment sau un lob, tributare unei bronhii sau bronhiole. Sugarul mic prezintă însă focare de bronho-alveolită

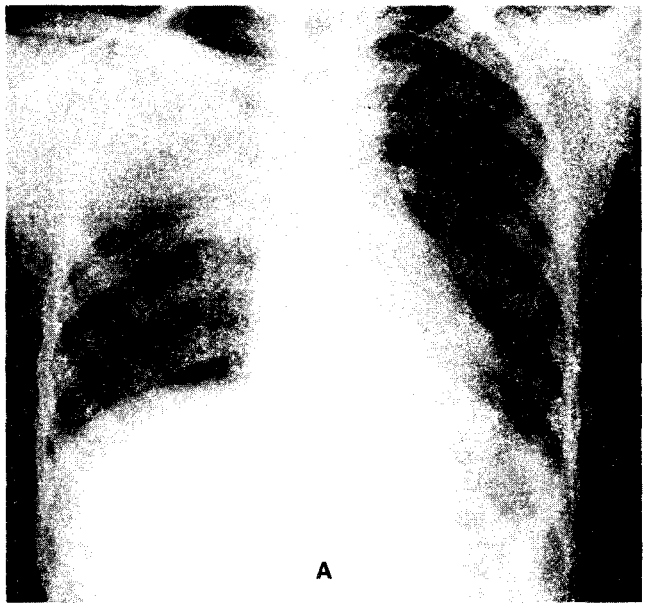


Fig. 9.13. Pneumonie pneumococică la un copil în vârstă de 9 ani. Opacitate omogenă apical drept.

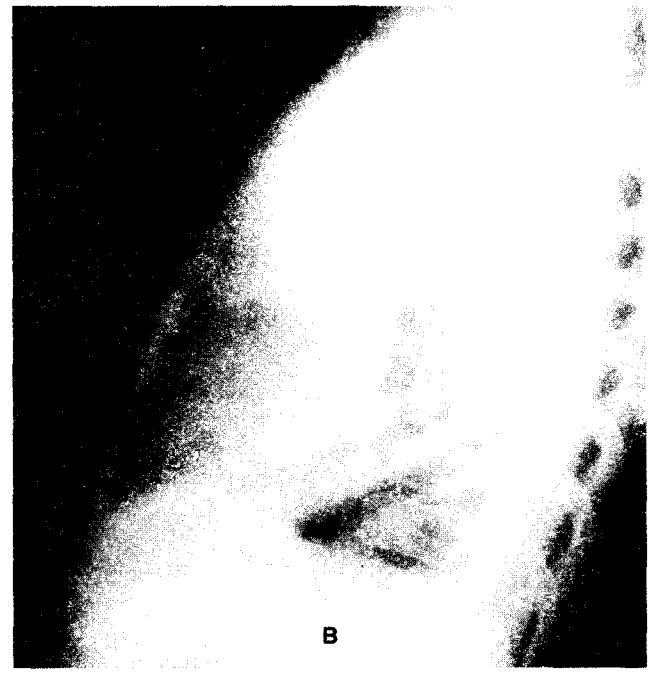


Fig. 9.14. Acelaşi caz, proiecţie laterală; opacitatea ocupă lobul superior drept.

diseminate (urmând distribuţia bronhiolelor de gradul III) şi în pediatria clasică acest aspect era etichetat sub numele de *bronhopneumonie.* Distincţia netă dintre pneumonie şi bronhopneumonie este dificilă chiar pentru medicul anatomopatolog, de aceea tendinţa actuală este de a trata ambele afecţiuni într-un capitol unic, în funcţie de etiologie, în cazul în speţă, pneumonia pneumococică.

Propagarea procesului pneumonic se limitează, de obicei, la un lobul sau un lob pulmonar, dar este posibilă şi diseminarea hematogenă a infecţiei cu *Streptococcus pneumoniae,* în sedii extrapulmonare.

Afectarea pleurei conduce la apariţia pleureziei pneumococice (vechea pleurezie meta- sau para-pneumonică). Mecanismul exact prin care se realizează această „invadare" nu este cunoscut. Se crede că afectarea pleurei are loc datorită drenării limfaticelor alveolare la acest nivel (la rândul lor, acestea ar fi afectate de un proces de limfangită). Pericardita pneumococică apare prin acelaşi mecanism. Ambele exsudate seroase se disting printr-o cantitate mare de fibrină, lichidul putând fi de toate tipurile, de la seros la franc purulent.

Hemoculturile se pozitivează în 20-30% dintre cazurile de pneumonie pneumococică. Recent, s-au demonstrat bacteriemii pneumococice la sugari şi copiii mici cu febră neexplicată, fără semne sau simptome de boală. Gradul de suspiciune va creşte dacă vârsta copilului este între 6-24 luni, febra este mai mare de 39 °C şi leucocitoza mai mare de 20.000, chiar în cazul în care copilul nu pare grav bolnav.

În cazul unor hemoculturi pozitive în acest context, bacteriemia este tranzitorie şi se remite rapid sub tratament.

Dintre sediile de diseminare hematogenă (mai ales cu tipul 2), se citează localizări secundare în meninge, articulaţii, peritoneu.

Sindromul nefrotic este considerat a avea o susceptibilitate particulară pentru peritonita pneumococică. Orice peritonită primitivă se consideră a fi de etiologie pneumococică, deşi calea de intrare a germenilor în aceste cazuri este necunoscută.

Vindecarea. Infecţia pneumococică cu localizare pulmonară, survenită la un bolnav cu mecanisme de apărare locală sau generală intacte, are caracter autolimitat. Vindecarea are loc după 6-10 zile şi poate fi accelerată de antibioterapie, care acţionează specific împotriva germenului.

Una dintre cele mai remarcabile trăsături ale pneumoniei pneumococice este vindecarea completă a leziunii, chiar dacă dimensiunea iniţială a depăşit limitele unui lob. În ciuda amplorii procesului inflamator, necroza tisulară apare rar. Vindecarea mai lentă, remarcată în unele cazuri, rămâne puţin explicată. Infecţia cu *Streptococcus pneumoniae* de tip 3 conduce mai frecvent la apariţia unui abces pulmonar la sediul unei necroze parenchimatoase.

Focarele supurate cu sediu extrapulmonar nu manifestă aceeaşi tendinţă de vindecare spontană şi chiar dacă se adaugă terapie antibacteriană, vindecarea nu este întotdeauna asigurată. În aceste sedii, antibioticul nu are acţiunea scontată (germenii nu se multiplică rapid) şi este necesar drenajul puroiului pentru a asigura reparaţia tisulară.

Manifestări clinice. Debutul clinic în pneumonia pneumococică era descris în cărţile clasice cu hipertermie,

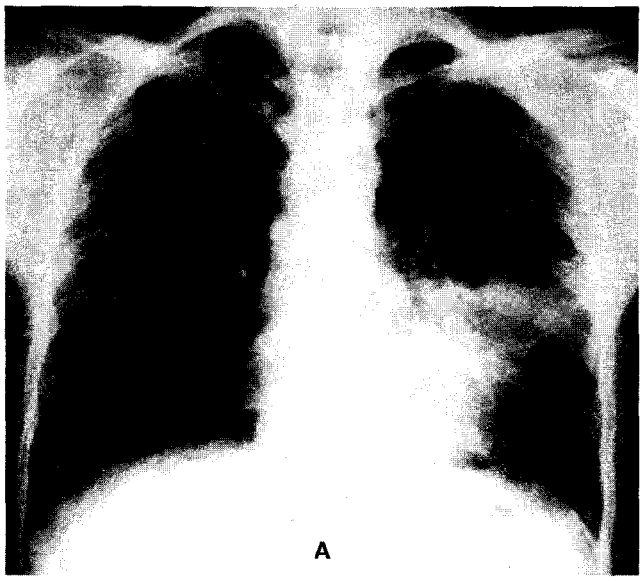


Fig. 9.15. Pneumonie segmentară, lobul inferior stâng. Emfizem compensator pulmonar drept şi apical stâng.

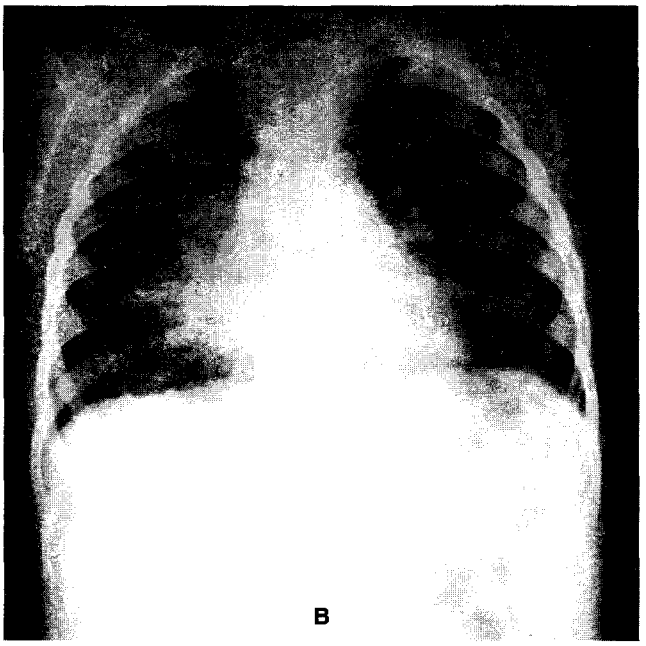


Fig. 9.16. Pneumonie lobulară. Opacităţi de bronhoalveolită diseminată predominant paravertebral. Sugar distrofic gr. II, în vârstă de 7 luni.

tuse şi junghi toracic (copil mare). Sugarii prezintă un tablou clinic diferit, mai puţin specific.

Sugar. Debutul pneumoniei (bronhopneumoniei) este precedat de o infecţie virală a căilor aeriene superioare manifestată prin obstrucţie nazală cu secreţii nazofaringiene, scăderea apetitului şi febră. Această boală „uşoară" este urmată de creşterea bruscă a temperaturii (peste 39 °C), agitaţie, insuficienţă respiratorie de diferite grade, însoţită sau nu de cianoză.

Sugarul cu pneumonie bacteriană prezintă geamăt expirator, polipnee (> 40 resp/min), tiraj supra şi infrasternal, bătăi ale aripilor nasului, mişcări de piston ale capului, tuse. Tahicardia asociată nu poate fi explicată întotdeauna prin creşterea temperaturii.

Examenul fizic al aparatului respirator poate fi necaracteristic. Uneori, percuţia identifică zone de submatitate (sau matitate), care corespund zonei de condensare a unui lob. Dacă suprafaţa pe care această condensare se proiectează pe peretele toracic nu este suficient de întinsă, scăderea sonorităţii la percuţie nu poate fi decelată chiar la un examen clinic atent şi minuţios. Această situaţie este caracteristică afectării segmentelor „centrale".

Auscultaţia evidenţiază o scădere a intensităţii zgomotelor respiratorii şi raluri alveolare fine. Suflul tubar se poate auzi dacă zona de condensare este suficient de întinsă.

Detectarea unei matităţi la sugari semnifică invariabil exsudat pleural (murmurul vezicular este abolit în această eventualitate).

Abdomenul poate fi destins, meteorizat prin distensia gastrică rezultată prin înghiţirea aerului. Uneori meteorismul „toxic" este atât de important, încât aduce în discuţie alternativa unui abdomen acut chirurgical. Hepatomegalia este relativ frecvent întâlnită şi semnifică insuficienţa cardiacă asociată sau numai coborârea diafragmului drept, urmată de împingerea ficatului (prin hiperinflaţia lobului inferior drept).

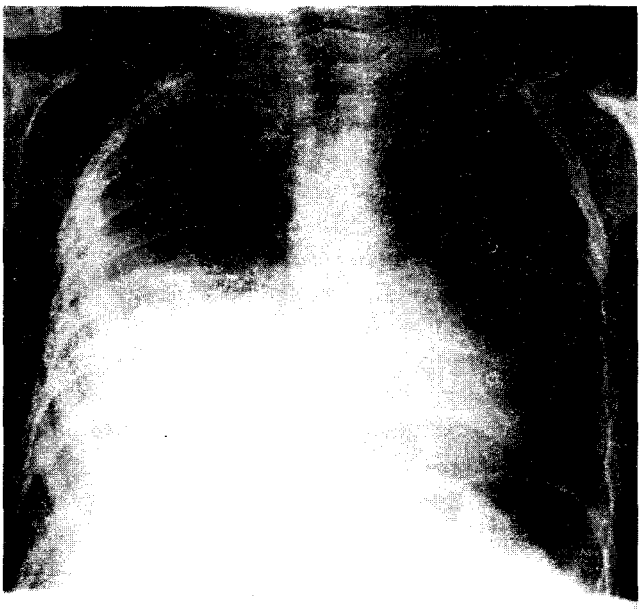


Fig. 9.17. Pleurezie parapneumonică într-o pneumonie pneumococică care evoluează la un copil în vârstă de 2 ani şi 4 luni. Opacitatea lichidiană ocupă jumătatea inferioară a hemitoracelui drept, restul lichidului având aspect de „pleurezie în manta". De remarcat hipertransparenţa la nivelul hemitoracelui stâng.

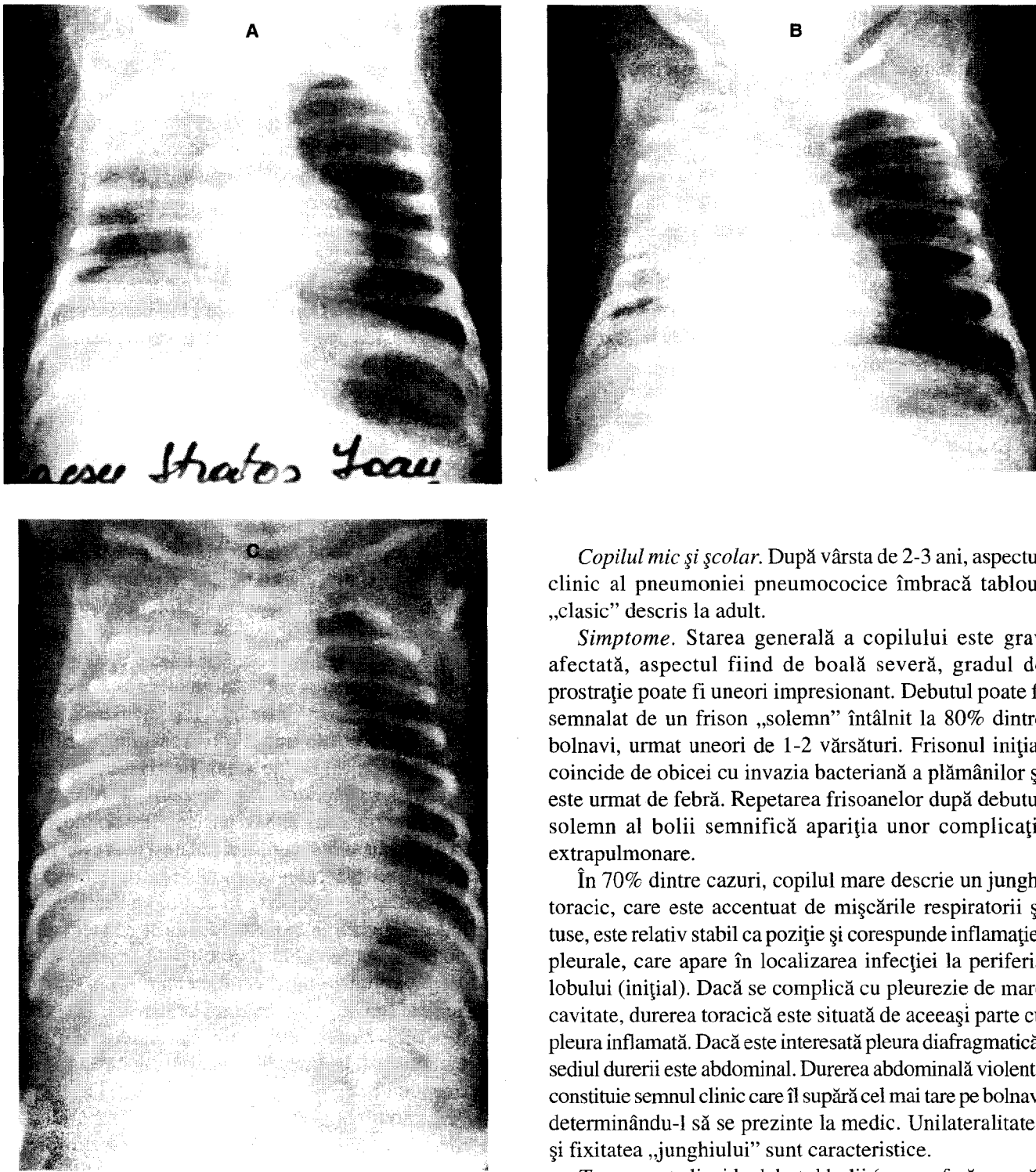


Fig. 9.18. Pneumonie bacteriană cu debut apical drept la un nou născut. În radiografii succesive (fig. A, B, C) se pot surprinde diferite etape de evoluţie radiologică, agravarea fiind progresivă.

Afectarea lobului superior drept (frecventă) conduce la instalarea unei rigidităţi a cefei, care nu se datoreşte unei afectări meningeale.

Examenul clinic pulmonar se modifică puţin până la vindecare, primele dispărând matitatea şi suflul tubar. Uneori, ralurile devin audibile numai în perioada de rezoluţie.

Copilul mic şi şcolar. După vârsta de 2-3 ani, aspectul clinic al pneumoniei pneumococice îmbracă tabloul „clasic" descris la adult.

Simptome. Starea generală a copilului este grav afectată, aspectul fiind de boală severă, gradul de prostraţie poate fi uneori impresionant. Debutul poate fi semnalat de un frison „solemn" întâlnit la 80% dintre bolnavi, urmat uneori de 1-2 vărsături. Frisonul iniţial coincide de obicei cu invazia bacteriană a plămânilor şi este urmat de febră. Repetarea frisoanelor după debutul solemn al bolii semnifică apariţia unor complicaţii extrapulmonare.

În 70% dintre cazuri, copilul mare descrie un junghi toracic, care este accentuat de mişcările respiratorii şi tuse, este relativ stabil ca poziţie şi corespunde inflamaţiei pleurale, care apare în localizarea infecţiei la periferia lobului (iniţial). Dacă se complică cu pleurezie de mare cavitate, durerea toracică este situată de aceeaşi parte cu pleura inflamată. Dacă este interesată pleura diafragmatică, sediul durerii este abdominal. Durerea abdominală violentă constituie semnul clinic care îl supără cel mai tare pe bolnav, determinându-l să se prezinte la medic. Unilateralitatea şi fixitatea „junghiului" sunt caracteristice.

Tusea poate lipsi la debutul bolii (nu se oferă semnătura pulmonară a infecţiei, ceea ce îngreunează uneori diagnosticul). Tusea survine invariabil în decursul evoluţiei şi se datoreşte iritării receptorilor tusei din căile aeriene inferioare de către secreţia de mucus sau exsudatul inflamator alveolar.

Copilul mare poate elimina sputa, care uneori are aspect „ruginiu". Sputa amestecată cu sânge se datoreşte pătrunderii de hematii în exsudatul alveolar, ca şi componente ale răspunsului inflamator.

Febra are valori mari, depăşind 39°C. Bolnavul „zace", este anorexic, palid, suferind, acuză senzaţie de slăbiciune,

prostraţie. Foarte mulţi copii au anorexie severă în această perioadă a bolii, refuzând orice aport oral de lichide. Alterarea alarmantă a stării generale în decurs de câteva ore este caracteristică pneumoniei pneumococice.

Semne. Examenul fizic pulmonar prezintă de obicei modificări de partea unde bolnavul semnalează junghiul toracic. În momentul în care se prezintă la medic, copilul are de regulă febră, tahipnee şi tahicardie. Extremităţi reci la un copil febril semnifică eventualitatea unui colaps. Herpesul labial, uneori situat de aceeaşi parte cu segmentul pulmonar afectat, poate fi remarcat la examenul clinic al bolnavului. Cianoza moderată perioronazală sau a patului unghial este consecutivă suspendării unei zone de hematoză, corespunzătoare sectorului afectat. Se remarcă uneori coloraţie subicterică a sclerelor, subicterul putând să se asocieze infecţiei pneumonice.

Examenul toracelui remarcă o scădere a excursiilor respiratorii de partea afectată. Submatitatea demonstrată la percuţie semnifică procesul de condensare alveolară, dar poate fi şi primul semn al afectării pleurale, care se asociază uneori.

Dacă zona de condensare este situată la distanţă de peretele toracic şi se interpune şi o zonă de parenchim indemn, percuţia poate să nu fie semnificativ modificată. Procesul pneumonic care cuprinde un lob şi este în plină evoluţie se traduce clinic printr-o zonă de matitate căreia îi corespunde la auscultaţie suflul tubar sau raluri crepitante fine. Depunerea de fibrină pe seroasa pleurală poate complica tabloul clinic cu apariţia unor frecături pleurale.

Examinarea cordului poate fi îngreunată de zgomotele respiratorii supraadăugate. Suflul sistolic apical se poate explica prin febră, iar frecăturile pericardice semnalează evoluţia infecţiei la această seroasă.

Meteorismul abdominal este mai puţin alarmant ca la sugar, dar este constatat la o mare parte dintre copii.

Diagnostic de laborator. Ca în orice infecţie bacteriană, hemograma evidenţiază leucocitoza (peste 20.000/mm^3, uneori cu valori mai mari, „pseudo-leucemice") cu neutrofilie (75-80%) şi deviere la stânga a formulei leucocitare, mai ales în bacteriemiile asociate. Viteza de sedimentare a hematiilor depăşeşte 50 mm/oră şi acest examen constituie un important test de apreciere a evoluţiei bolii. Toţi reactanţii de fază acută sunt modificaţi, prezenţa proteinei C reactive la valori de peste 20 mg/l confirmă etiologia bacteriană a infecţiei. Leucopenia < 5000 mm^3 este semn de prognostic grav.

Examenul radiologic este necesar, deşi uneori nu face decât să confirme un diagnostic care a fost conturat de examenul clinic. Este obligatoriu să fie efectuate cel puţin două incidenţe (una postero-anterioară şi alta laterală). Cele mai frecvente localizări sunt lobul mediu şi superior drept. În majoritatea cazurilor, opacitatea pulmonară demonstrată radiologic este situată unilateral şi cuprinde un singur lob sau segment, opacitatea fiind clasic descrisă ca având formă triunghiulară pe proiecţia de profil şi intensitate costală. Deplasarea laterală a traheei şi „pensarea" spaţiilor intercostale aduc în discuţie posibilitatea unui proces atelectatic asociat. Radiografia pulmonară identifică şi condensări „mute clinic" şi demonstrează persistenţa lor, chiar şi atunci când examenul clinic s-a negativat.

Examenele bacteriologic şi imunologic sunt singurele care pot confirma etiologia bacteriană specifică. Hemocultura pozitivă pentru *Streptococcus pneumoniae* este extrem de specifică pentru diagnosticul etiologic la copiii care suferă de pneumonie, dar şi de pleurezie, meningită, artrită, peritonită, leziuni cutanate gangrenoase sau febră inexplicabilă. Este recomandabil să se practice hemoculturi tuturor copiilor cu vârsta cuprinsă între 6-24 luni, care nu au semne de localizare a infecţiei dar prezintă hipertermie > 39 °C şi leucocitoză > 20.000/ mm^3. La debutul meningitei pneumococice, se pot identifica germeni în lichidul cefalorahidian (relativ acelular). Pneumococul poate fi identificat şi în sputa copilului mare cu pneumonie pneumococică.

Deoarece procentul de purtători sănătoşi de pneumococ în nazo-faringe este mare, nu este prudent să acuzăm această etiologie, dacă obţinem o cultură pozitivă prin recoltare din aceste sedii.

Tehnica contraimunelectroforezei sau aglutinării cu latex pentru detectarea polizaharidului capsular specific cercetat în sânge, spută, urină, LCR poate fi utilă pentru demonstrarea etiologiei. Folosirea unor seruri cu specificitate de tip creşte semnificativ sensibilitatea acestei tehnici. Contraimunelectroforeza se utilizează şi pentru a diferenţia bolnavii cu pneumonii pneumococice de cei care sunt numai purtători sănătoşi ai acestui agent bacterian (ultima categorie are acest test negativ). Antigenul capsular persistă în secreţiile sau lichidele organismului chiar atunci când culturile se sterilizează prin folosirea antibioticelor. În acest mod, se poate afirma un diagnostic etiologic retrospectiv. Concentraţia polizaharidului capsular în circulaţie scade progresiv după utilizarea terapiei antibacteriene, dar titruri detectabile pot fi întâlnite la bolnavi şi după 2 săptămâni de la debutul bolii.

Detectarea antigenului bacterian polizaharidic în lichidele corpului folosind contraimunoelectroforeza (acelaşi echipament ca şi pentru detectarea AgHBs) se corelează bine cu rezultatul culturilor şi nu depinde de existenţa agentului bacterian viu. Serul şi lichidul pleural se examinează ca atare, urina trebuie concentrată de 10 ori. Diagnosticul este rapid şi specific şi evidenţierea polizaharidului pneumococic devine posibilă înaintea oricărei culturi pozitive. În formele severe de boală, testul este pozitiv la 100% dintre cazuri (în timp ce hemoculturile se pozitivează doar la 50% dintre bolnavi).

Evoluţia cazurilor netratate este descrisă în cărţile clasice în care se semnalează ca element foarte caracteristic scăderea bruscă a febrei („*in crisis*") la

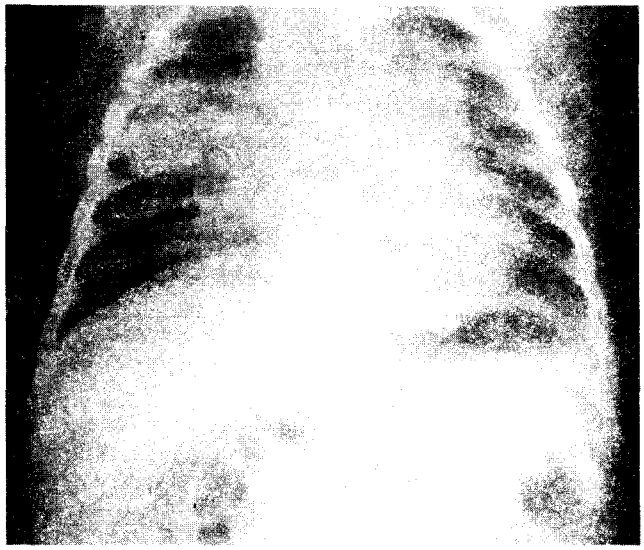


Fig. 9.19. Opacitate în segmentul infero-lateral al lobului superior drept, la un sugar în vârstă de 5 luni, etichetată la internare ca pneumonie. Contactul TBC, IDR la PPD intens pozitiv, precizează diagnosticul de complex primar tuberculos.

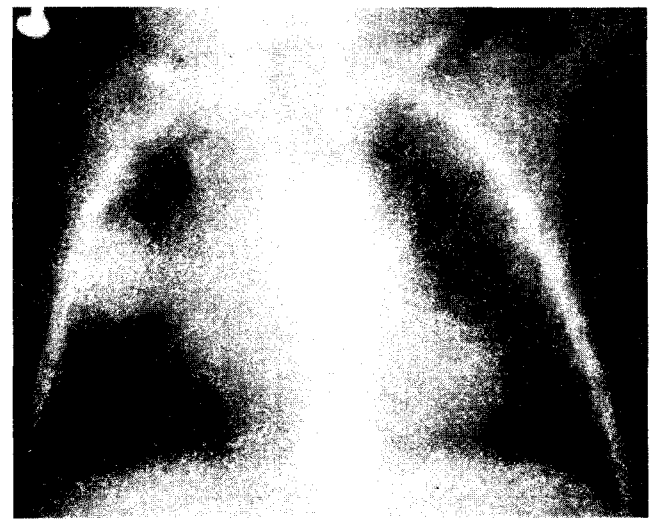


Fig. 9.20. Acelaşi caz: tomografie pulmonară. Se remarcă afectul primar, limfangita şi adenopatia traheobronşică caracteristice complexului primar tuberculos.

interval de 5-10 zile de la debutul solemn al bolii, urmată de vindecare în 10-15 zile. Folosirea antibioticelor a modificat acest aspect evolutiv şi scăderea bruscă a temperaturii se obţine mai rapid, după 1-3 zile. Semnele clinice regresează progresiv, matitatea şi suflul tubar dispar primele, ultimul semn fizic care persistă fiind ralurile crepitante fine care se menţin la nivelul fostului bloc de condensare pneumonică. Absenţa oricărui semn fizic pulmonar se obţine în câteva zile, dar persistenţa lor după 21 de zile trebuie considerată evoluţie întârziată. Acest tip de evoluţie este semnalat la copiii la care se poate demonstra o antigenemie persistentă cu antigen capsular (peste 3 săptămâni).

„Recăderile" clinice manifestate prin febră şi tahicardie şi orice semn de infecţie activă trebuie să trezească suspiciunea unei complicaţii nerecunoscute. Examenul clinic şi radiologic este complet negativ după 3-4 săptămâni de evoluţie şi în acest caz vindecarea poate fi declarată. Reactanţii de fază acută şi numărul de leucocite nu mai prezintă modificări sugestive pentru infecţia acută bacteriană.

Diagnostic diferenţial. Pneumonia pneumococică trebuie diferenţiată de alte pneumonii cu altă etiologie înainte de studiul bacteriologic şi aceasta este extrem de dificil. Pentru sugarul mic intră în discuţie bronşiolita, pneumoniile virale, insuficienţa cardiacă congestivă, iar pentru copilul mai mare aspirarea unui corp străin, atelectazia pulmonară, abcesul pulmonar, exacerbarea acută infecţioasă a unei bronşiectazii, tuberculoza pulmonară cu suprainfecţie bacteriană.

La copilul mare, o durere abdominală acută în fosa iliacă dreaptă, asociată cu ileus, produsă de o pneumonie dreaptă cu meteorism abdominal secundar, poate fi confundată cu apendicita acută şi eventual operată.

Meningismul care însoţeşte pneumonia nu poate fi diferenţiat de meningita pneumococică decât după examinarea LCR.

Doar examenul bacteriologic permite diferenţierea de o pneumonie stafilococică, streptococică sau cu *Klebsiella pnemnoniae* (tabelul 9.8.). Tuberculoza fără suprainfecţie bacteriană nu are aspect de boală acută. Pneumonia produsă de *Mycoplasma* nu debutează cu junghi toracic, spută hemoptoică şi leucocitoză. Atelectazia pulmonară printr-un corp străin simulează pneumonia atunci când se suprainfectează.

Infecţiile subdiafragmatice (abcesul subfrenic) pot simula o pneumonie dar şi o pneumonie poate fi confundată cu o afecţiune chirurgical-abdominală, aşa cum s-a arătat.

Chiar dacă diagnosticul de pneumonie pneumococică a fost stabilit fără dubiu, nu se va pierde din vedere posibilitatea existenţei unei boli pulmonare preexistente infecţiei (tuberculoza de exemplu).

Complicaţiile modifică tabloul clinic şi evoluţia tipică ale unei pneumonii pneumococice. Cea mai specifică complicaţie a pneumoniei pneumococice este asocierea unei pleurezii de aceeaşi parte cu blocul de condensare (survine în 10% dintre cazuri). Într-un număr relativ mic de cazuri, existenţa unei cantităţi de lichid pleural poate fi demonstrată doar radiologic. În aceste cazuri, cantitatea de lichid este mică, lichidul este steril şi nu există implicaţii prognostice. Rareori, cantitatea mare de lichid impune paracenteză pentru ameliorarea mecanicii respiratorii. Paracenteza devine necesară şi atunci când febra persistă

Tabel 9.8. Diagnosticul etiologic al pneumoniilor bacteriene (după K.McIntosh, 2002)

Streptococcus pneumoniae *Haemophilus influenzae* *Streptococcus pyogenes* *Staphyloccocus aureus* Bacterii enterice gram negative Streptococi de grup B Anaerobi din cavitatea bucală	Culturile din sânge, lichid pleural sau din aspiratul traheal nu sunt metode suficient de sensibile, dar până în prezent nu s-au descoperit alte alternative fiabile la copil.
Bordetella pertussis	Identificarea germenilor prin cultură, imunofluorescenţă sau *PCR* din secreţiile nazo-faringiene
Legionella pneumophila	Identificarea bacteriei prin culturi din spută sau aspirat traheal, pe medii speciale. Test pentru identificarea antigenului în urină. Cvadruplarea titrului anticorpilor din ser între perioada acută şi cea de convalescenţă
Mycobacterium tuberculosis	Identificarea bacteriei prin culturi din spută sau aspirat traheal. Cultură din spălătura bronhoalveolară (mai puţin sensibilă decât precedenta). Culturile se vor interpreta în relaţie cu testul IDR la PPD (derivat purifiat de proteină bacilară). *Cea mai eficientă metodă rămâne PCR pentru bacilul tuberculos.*

şi bolnavul nu răspunde prompt la tratament, pentru a se determina dacă lichidul este sau nu steril şi este sau nu vorba de un empiem. Un lichid pleural steril se resoarbe fără alte intervenţii specifice în 1-2 săptămâni.

Pleurezia pneumococică cu lichid purulent (empiem) constituie o complicaţie mult mai severă decât cea cu lichid pleural steril. Folosirea antibioticelor în tratamentul pneumoniei a redus incidenţa acestei complicaţii la 2-3%.

Prezenţa ei ne este sugerată clinic de persistenţa febrei şi leucocitozei şi de sindromul pleuretic. Matitatea localizată, dură, „lemnoasă", care semnifică aderenţa pleurei prin benzi de fibrină, este modalitatea clinică de prezentare. Dacă nu este recunoscută şi tratată corespunzător, evoluează fie spre exteriorizare la peretele toracic (empiem de necesitate) fie drenează într-o bronşie (fistula bronho-pleurală).

Pot surveni şi pneumatocele persistente care nu necesită tratament suplimentar. Indicaţia de drenaj pleural se face după examinarea lichidului pleural.

Prezenţa bacteriilor, a unui număr de leucocite mai mare de 30.000 mm^3, pH <7 şi concentraţia glucozei < 40 mg% constituie indicaţie fermă pentru instalarea drenajului pleural continuu, fiind vorba de un empiem.

Meningita pneumococică survine în 20% dintre cazuri ca o complicaţie a pneumoniei pneumococice şi poate evolua cu blocaj subarahnoidian datorită cantităţii mari de fibrină sau cu abces subarahnoidian. Prognosticul acestei meningite este grav chiar dacă se instituie tratament antiinfecţios viguros. În ţările în curs de dezvoltare, mortalitatea prin meningită pneumococică este de 15% iar sechelele neurologice ajung la 12-28%.

Pericardita pneumococică a devenit rară după introducerea tratamentului antibiotic. Apariţia ei este semnalată de junghi precordial şi frecătură pericardică, cu asurzirea zgomotelor cordului. Dacă lichidul pericardic rămâne steril şi volumul lui nu conduce la apariţia tamponadei cardiace, această complicaţie se vindecă relativ uşor. Mai rar, evoluează ca o pericardită purulentă cu pneumococ, care necesită pericardiocenteză pentru diagnostic şi tratament viguros pentru vindecare.

Dintre complicaţiile specifice, care au devenit foarte rare, trebuie citate peritonita şi artrita pneumococică, semnalate în cazurile cu diseminare hematogenă.

Dintre complicaţiile nespecifice citãm ileusul paralitic, care apare oricând se asociază anoxie, toxemie gravă. Şocul infecţios poate apărea la debutul formelor grave. Decompensarea cardiacă se acceptă a fi posibilă doar în cazurile cu o boală cardiacă preexistentă, respectiv o boală congenitală de cord. Cele mai susceptibile de a se complica cu pneumonie sunt bolile congenitale cu şunt stânga-dreapta şi stază pulmonară, dintre care defectul septal ventricular şi canalul atrioventricular sunt cel mai frecvent întâlnite.

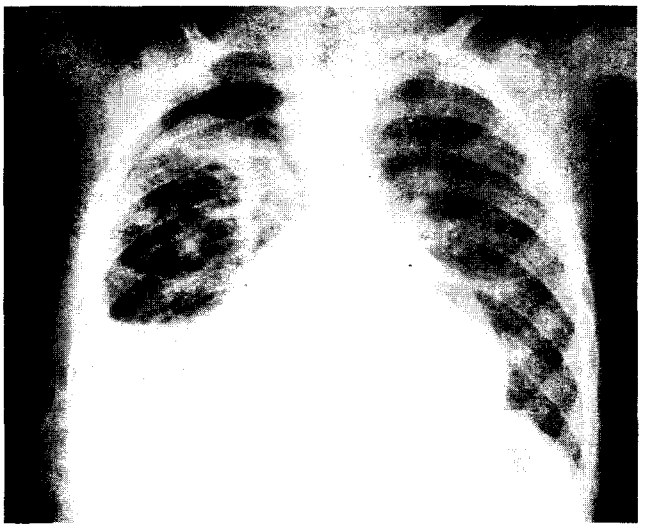


Fig. 9.21. Abces pulmonar solitar de mari dimensiuni în lobul inferior drept, la un copil în vârstă de 3 ani. Opacitate omogenă cu convexitatea orientată cranial, care ocupă 1/2 inferioară a plămânului drept.

Insuficienţa cardiacă este un important factor favorizant pentru apariţia pneumoniei şi diagnosticul ei poate fi dificil, semnele de congestie pulmonară fiind greu de interpretat la un copil cu pneumonie.

Icterul care însoţeşte unele cazuri de pneumonie are o patogenie foarte disputată. Se consideră că se datoreşte lizei hematiilor din focarul pneumonic, scăderii activităţii funcţionale a ficatului secundară anoxiei sau chiar necrozei hepatice focale generate de infecţia pneumococică. Icterul poate fi expresia unui deficit congenital de G6PD eritrocitară, criza hemolitică putând fi precipitată de o infecţie pneumococică.

Tratamentul pneumoniei pneumococice include terapia antibacteriană, tratamentul suportiv şi tratamentul complicaţiilor.

Terapia antibacteriană. Penicilina rămâne în continuare antibioticul de şoc pentru tratamentul pneumoniei pneumococice, deşi s-au semnalat câteva suşe de pneumococ relativ rezistente la penicilină. Vindecarea pneumoniei rezultă din intrarea în acţiune a mecanismelor de apărare a organismului (activitatea fagocitară a leucocitelor şi macrofagelor), potenţate eficient de tratamentul antimicrobian, care permite distrugerea unui număr important din bacteriile invadatoare.

Terapia antipneumococică trebuie instituită prompt, pentru a limita extensia locală sau hematogenă a germenilor. Se recomandă penicilină în doză de 300.000-400.000 UI la interval de 6 ore, administrată i.m. sau în PEV la sugarul cu anorexie, insuficienţă respiratorie şi cardiacă, dezechilibrat acido-bazic. Tratamentul trebuie menţinut 7-10 zile şi cel puţin încă 72 de ore de la dispariţia semnelor clinice pulmonare şi a febrei. Răspunsul clinic după introducerea penicilinei este adesea spectaculos. Majoritatea copiilor manifestă o ameliorare notabilă a simptomatologiei după 48 de ore de la începerea tratamentului. Dacă acest răspuns bun nu se obţine după introducerea tratamentului cu penicilină, se vor lua în discuţie câteva eventualităţi. Existenţa unei complicaţii nediagnosticate (empiem, meningită, abces pulmonar) poate altera răspunsul terapeutic. Se poate discuta existenţa unui alt agent etiologic, care nu este sensibil la acţiunea penicilinei (stafilococ, *Klebsiella*). Această eventualitate este mai frecventă în practică, mai ales dacă nu s-a demonstrat etiologia pneumococică a pneumoniei.

Nu se va pierde din vedere existenţa unei febre prin hipersensibilitate la penicilină (febra de antibiotice). Eventualitate rară, greu de probat, această variantă alterează mult gândirea medicală. În fine, se va reevalua diagnosticul bolnavului, pentru ca diagnosticul iniţial de pneumonie să nu fie incorect. Aşa-zisele recăderi ale pneumoniei sunt datorate suprainfecţiei cu germeni care nu sunt sensibili la penicilină. Copiii care au alergie demonstrată la penicilină nu pot fi trataţi astfel.

Ca alternativă pentru bolnavii alergici, se poate recurge la o cefalosporină, cele din generaţia I asigurând un spectru antimicrobian adecvat, cu condiţia să nu existe sensibilitate încrucişată şi la cefalosporine. Doza medie de cefalosporine este de 50 mg/kg, dar acest antibiotic nu este eficient şi în meningita pneumococică. Dacă pneumonia nu este gravă, se consideră că eritromicina propionat sau claritromicina constituie variante adecvate pentru bolnavii alergici la penicilină. Meticilina, cloxacilina şi nafcilina sau cefalosporinele de generaţia a II-a sa a III-a sunt de asemenea eficiente, dar tetraciclina nu constituie o variantă de ales în tratamentul pneumoniei pneumococice. Este discutabil dacă gentamicina singură constituie o opţiune adecvată de tratament antimicrobian.

Tratamentul suportiv. Tratamentul unui copil şcolar cu pneumonie poate fi efectuat acasă sau la spital. În varianta domiciliul bolnavului, trebuie respectate câteva reguli generale privind repausul la pat, examen clinic cel puţin o dată pe zi, controlul curbei febrile şi mai ales al administrării corecte a antibioticoterapiei, în doze şi ritm adecvate.

Sugarul şi copilul mic necesită internare obligatorie, atât pentru că la această vârstă boala poate evolua imprevizibil cât şi pentru că este preferabilă administrarea antibioticului în PEV, care asigură în plus un aport lichidian adecvat în perioada iniţială a bolii, în care există anorexie şi prostaţie. Empiemul necesită, de asemenea, supraveghere în spital, ca şi celelalte complicaţii citate.

Hipoxia poate fi ameliorată prin oxigenoterapie şi, pentru sugarul mic care se poate decompensa acido-bazic, se recomandă administrarea de medicamente alcalinizante (bicarbonat de sodiu soluţie 4,2%, 1-3 mEq/kg, în PEV lentă, diluat 1/2-1/3 cu glucoză 5%). Surprinderea semnelor de insuficienţă cardiacă, mai ales la un sugar cu boală congenitală de cord cu şunt stânga-dreapta, impune tratament tonicardiac (digoxin 0,03-0,04 mg/kg) şi diuretic (furosemid 1-2 mg/kg).

Tratamentul complicaţiilor. Şocul infecţios întâlnit în unele forme grave de bacteriemii pneumococice răspunde adecvat la măsuri terapeutice standardizate antişoc (administrare parenterală de lichide, metilprednisolon sau hemisuccinat de hidrocortizon 10-50 mg/kg). Prognosticul rămâne grav într-o astfel de complicaţie.

Ileusul toxic se rezolvă cu dificultate, folosind aspiraţie gastrică şi sonda de gaze.

Tratamentul de şoc al empiemului pleural sau al pericarditei purulente constă în administrarea i.v. de antibiotice în doză mare, eventual asocierea a două antibiotice precum şi drenaj chirurgical. Introducerea antibioticului intracavitar nu pare avantajoasă pentru bolnav. Este preferabil drenajul continuu pe cateter al colecţiilor purulente, uneori repetate puncţii pe ac.

Bolnavii cu meningită, osteomielită sau artrită necesită doze suplimentare de antibiotice: penicilină, 400.000 UI/kg/zi, administrată în PEV, la interval de 6 ore. Durata tratamentului va fi de minimum 5 zile după ce copilul a devenit afebril.

Prognostic. Depinde de integritatea mecanismelor de apărare a gazdei, vârsta copilului, virulenţa gemenilor (tipurile 2 şi 3 sunt cele mai virulente) şi localizarea infecţiei. Prognosticul este mai grav în cazurile cu complicaţii specifice, când mortalitatea ajunge la 10% (meningita pneumococică). Morbiditatea şi mortalitatea sunt mai mari la sugari, la copiii care dezvoltă leucopenie sau trombocitopenii. Cazurile cu alterarea rezistenţei antiinfecţioase a organismului gazdă (drepanocitoză, asplenie, tratament imunosupresiv, deficienţa de limfocite T sau B, deficienţa complementului şi properdinei) au, de asemenea, prognostic mai rezervat. Aceste cazuri sunt cele care furnizează decesele prin pneumonie pneumococică, care nu depăşesc însă 1% dintre îmbolnăviri. Elemente de prognostic nefavorabil sunt considerate următoarele: vârsta mică, tipurile virulente (2 şi 3), leucopenia, afectarea mai întinsă decât un lob, bacteriemia asociată, detectarea antigenului capsular în sânge, prezenţa complicaţiilor (şoc, meningită), asocierea cu alte boli (boală congenitală de cord). Bolnavul va fi evaluat în funcţie de aceste elemente de prognostic nefavorabil, iar tratamentul va fi modulat corespunzător.

Prevenirea infecţiei prin folosirea vaccinului polizaharidic antipneumococic polivalent (tipurile 1, 6, 14, 18, 19 şi 23) (Pneumo 23) a fost iniţiată, din anul 1977. Vaccinarea specifică se recomandă numai unor grupuri selecţionate de copii, recunoscute pentru susceptibilitatea lor crescută pentru îmbolnăviri (drepanocitoză, splenectomie, sindrom nefrotic). Copiii cu asplenie (anatomică şi funcţională) asociază şi un răspuns alterat la vaccinarea antipneumococică (cresc titrurile de anticorpi, dar nu şi activitatea opsoninică). Nivelul protector al anticorpilor se menţine circa 2 ani. Revaccinarea se va face mai târziu (pentru a evita o reacţie nedorită între antigenul vaccinal administrat şi cantitatea restantă de anticorpi circulanţi, obţinuţi cu ocazia primei vaccinări). În ţara noastră nu se practică obişnuit vaccinarea antipneumococică, deşi vaccinul Pneumo 23 (GSK) este în prezent disponibil în farmacii. În anul 2000 a devenit accesibil vaccinul conjugat antipneumococic (vezi „Vaccinări"). Folosirea de rutină a vaccinării nu pare justificată. Unii autori pledează pentru profilaxia continuă cu penicilină, care se recomandă copiilor cu susceptibilitate crescută la infecţie pneumococică (splenectomizaţi). Schema acestei profilaxii este asemănătoare cu cea utilizată în profilaxia secundară a reumatismului articular acut.

Pneumonia stafilococică

Pneumonia determinată de *Stahpylococcus aureus* este o afecţiune gravă, rapid progresivă care, nerecunoscută în timp util, induce o boală de lungă durată şi cu mortalitate mare (> 10%). Este mai puţin frecventă decât pneumonia pneumococică sau cea virală, fiind mai des întâlnită la sugar.

Bacteriologie şi imunologie. Agentul etiologic este un coc (0,5-1,5 μ), gram pozitiv, care poate fi identificat în lanţuri scurte sau în grămezi sub formă de ciorchine. Este imobil, nesporurat şi necapsulat, aerob şi numai facultativ anaerob. Dacă pe un frotiu cu produs patologic se evidenţiază coci gram pozitivi alături de leucocite, este vorba de stafilococ, pentru că toţi ceilalţi coci gram pozitivi, spre deosebire de stafilococ, sunt fagocitaţi de leucocite. Dintre cele peste 20 de specii de stafilococ, cu importanţă pentru patologia umană sunt *Stahpylococcus aureus* şi mai puţin *Stahpylococcus epidermidis* şi *Stahpylococcus saprophyticus*. Aceste specii se disting între ele prin producerea de coagulază, capacitatea de fermentare a manitolului şi rezistenţa la antibiotice. În mod tipic, stafilococul a devenit rezistent la acţiunea antibioticelor din grupa β-lactaminelor, pe care le degradează enzimatic (penicilina G). Rezistenţa la antibiotice dobândită de *Stahpylococcus aureus* este mediată genetic (cromozomial) sau prin plasmide. Stafilococii transmit rezistenţa la antibiotice prin transducţie sau conjugare. S-a demonstrat transferul de plasmide în cadrul aceleiaşi specii. Posibilitatea de a fi infectaţi cu fagi este utilizată în practica medicală pentru identificări de laborator.

Epidemiologie. *Stahpylococcus aureus* este responsabil de peste 20% dintre infecţiile nozocomiale din secţiile de spital, în special secţiile de nou născuţi şi cele cu profil chirurgical. Transmiterea agentului patogen este determinată de un complex de interacţiuni între germen, gazdă şi mediul înconjurător. Nerespectarea standardului sanitar al secţiei şi lipsa autocontrolului stării infecţioase constituie factori favorizanţi. Stafilococul patogen poate fi pus în evidenţă la câteva zile după naştere la 90% dintre nou născuţi, demonstrând extrema susceptibilitate la infectare a acestei categorii de vârstă, deşi nou născutul dobândeşte transplacentar imunitate umorală specifică de tip.

Purtătorii sănătoşi de stafilococ în fosele nazale reprezintă 20-30% dintre adulţii testaţi şi 30-50% din populaţia infantilă în vârstă de 4-6 ani (dacă frecventează colectivităţile de copii). În această situaţie, boala apare totuşi numai în condiţiile în care se înregistrează concomitent scăderea rezistenţei organismului la îmbolnăvire. Deşi stafilococul este întâlnit într-un procent ridicat în mediul înconjurător, supravieţuind vreme îndelungată în aer sau praf, infectarea având această sursă a putut fi rareori demonstrată. Doar factorii care cresc susceptibilitatea gazdei la infecţii explică posibilitatea bolii stafilococice. Purtătorii sănătoşi de germeni constituie sursa de contaminare a mediului (aer, praf, material moale sau instrumentar dacă ne referim la spitale). În maternitate, s-a demonstrat că principala cale de transmitere este mâna personalului (infectat sau doar purtător de germeni). Secvenţa este următoarea: nou născutul infectat contaminează mâna personalului şi,

dacă acesta nu se spală meticulos înainte de fiecare manipulare a copilului, transmite prin mână infecţia de la un bolnav la altul. Aceste surse contribuie la menţinerea unui rezervor de stafilococ în spital, care se transmite de la personal la bolnavi şi invers. Principala măsură de prevenire a infecţiei stafilococice este spălarea mâinilor personalului şi izolarea bolnavilor infectaţi. Plăgile, ţesuturile necrozate sau devitalizate, arsurile, toate favorizează infecţia cutanată cu stafilococ.

Patogenie. Stafilococul patogen este agentul etiologic al unui larg grup de afecţiuni microbiene, dintre care pneumonia şi pleurezia purulentă stafilococică ocupă un loc central, dar mai poate produce şi infecţii cutanate (abcese, furuncule, impetigo), osteomielită şi artrită, infecţie urinară, septicemie, şoc toxic. Această largă gamă de forme clinice este posibilă deoarece stafilococul are calitatea particulară de a penetra barierele anatomice, de a depăşi mecanismele umorale de apărare a gazdei, de a inactiva celulele fagocitare şi de a produce toxine foarte active, cele mai cunoscute fiind enterotoxina şi toxina epidermolitică. Alte produse stafilococice îi permit creşterea aderenţei de ţesuturi şi interferarea mecanismelor de apărare a gazdei (peptidoglicani, acidul teichoic, proteina A, leucocidina şi catalaza). Proteina A sintetizată de suşele de *Stahpylococcus aureus* reacţionează în mod special cu IgG, având capacitatea de a adsorbi imunoglobulinele din ser, împiedicând anticorpii antistafilococici de a acţiona ca opsonine şi astfel reuşind să inhibe fagocitarea germenilor de către lecucocite. Leucocidina induce degranularea leucocitelor şi amplifică astfel virulenţa stafilococului. Aceasta se corelează, de asemenea, cu producerea de coagulază (care acţionează asupra unui factor plasmatic şi transformă fibronogenul în fibrină, contribuind la formarea cheagului).

Aderenţa stafilococului la ţesuturile umane poate fi stimulată de infecţiile virale sau de funcţia ciliară anormală. Infecţia stafilococică este favorizată de anomalii funcţionale ale granulocitelor, corpi străini intratisulari (plăgi penetrante sau chirurgicale). Anticorpii antitoxici în titru insuficient ar fi la originea sindromului şocului toxic.

Stafilococul patogen cultivat pe medii artificiale produce o gamă largă de exotoxine cu acţiune hemolitică, necrozantă, leucocidală, exofoliativă, vasospastică şi letală.

Boala datorată stafilococului rezultă din invazia ţesuturilor de către germeni şi reflectă reacţia organismului gazdă la diferite enzime şi toxine de origine microbiană.

Stahpylococcus aureus are o tendinţă particulară de a forma abcese şi a induce supuraţie. În ţesuturile susceptibile la infecţie se multiplică, produce exotoxine şi reacţie inflamatorie acută. În centrul leziunii se formează un puroi gros, verde, alcătuit în mod caracteristic din germeni, lecucocite şi substanţe proteice. Drenarea puroiului asigură vindecarea. Antibioticele nu au acces în focarele supurate şi, chiar dacă ajung acolo, sunt distruse şi inactivate, deoarece germenii nu se mai multiplică la nivelul colecţiilor supurate şi acţiunea antimicrobiană a antibioticelor nu se mai exercită. Deşi foştii bolnavi au titruri ridicate de anticorpi antistafilococici, aceştia nu oferă protecţia estimată pentru prevenirea unei noi îmbolnăviri.

Pneumonia stafilococică, ca şi celelalte pneumonii bacteriene, este mai frecventă în sezonul rece şi este precedată obişnuit de o infecţie acută de căi aeriene superioare de etiologie virală. Există o infecţie secvenţială virus-stafilococ şi o interacţiune sinergică gripă-stafilococ. Dacă pneumonia stafilococică survine precoce, în plină evoluţie a gripei (când virusul gripal poate fi încă izolat), evoluţia pneumoniei este deosebit de gravă şi poate fi urmată chiar de deces. 70% dintre îmbolnăviri se întâlnesc sub vârsta de 1 an şi 30% sub vârsta de 3 luni.

Stafilococul produce o bronhopneumonie cu focare confluente, care este de obicei unilaterală sau predominant unilaterală (trăsătura tipică a bolii). Focarele de condensare devin curând zone abcedate, iar după eliminarea puroiului rămân cavităţi restante cu pereţi neregulaţi, care se află la originea pneumatocelelor. Suprafaţa pleurei se acoperă curând cu un exsudat fibrino-purulent (pleurezie purulentă). Prin ruptura unor abcese subpleurale în zona versantului pleural se realizează piopneumotorax şi prin deschiderea concomitentă a abcesului în lumenul unei bronhii (versantul pulmonar) se produce o fistulă bronhopleurală, care întreţine un piopneumotorax deschis, foarte caracteristic afecţiunii. Din aceste zone pot migra hematogen embolii septice în sedii extrapulmonare.

Stafilococul pătrunde în plămân pe cale bronhogenă (aerogenă). Această modalitate este argumentată de preexistenţa unei infecţii de căi aeriene superioare în antecedente, de unilateralitatea leziunilor, de localizarea predominent dreaptă a focarelor de condensare, de topografia segmentară a abceselor şi legătura lor anatomică cu sistemul bronşic, ca şi de absenţa obişnuită a abceselor în organele extrapulmnoare.

Se discută şi posibilitatea infectării plămânului pe cale hematogenă. Adepţii acestei teorii aduc ca argumente existenţa unei infecţii stafilococice în antecedentele bolnavului, afectarea primară a interstiţiului pulmonar şi sediul subpleural al abceselor multiple, care permite evacuarea lor în cavitatea pleurală, ceea ce explică precocitatea interesării acestei seroase în pneumonia stafilococică. Irigaţia comună a alveolelor subpleurale şi a pleurei viscerale de către ramurile terminale ale arterei pulmonare constituie argumentul anatomic pentru a explica infectarea practic concomitentă a plămânului şi pleurei, în afecţiunea care este cunoscută mai des sub denumirea de stafilococie pleuro-pulmonară.

Una dintre cele mai caracteristice leziuni din pneumonia stafilococică sunt bulele sau pneumatocelele. Deşi nu sunt întâlnite exclusiv în această afecţiune, ele sunt considerate tipice pentru boală. Pneumatocelul ia naştere la sediul unui abces pulmonar primitiv, după evacuarea puroiului. Asupra cavităţii restante situate intraparenchi-

matos acţionează o serie de forţe care conduc la creşterea dimensiunilor ei. Volumul pneumatocelului şi presiunea aerului la acest nivel sunt consecinţa forţelor mecanice care acţionează asupra abcesului pulmonar evacuat, presiunea fiind egală cu presiunea aerului din bronhia de drenaj minus forţa de retracţie elastică a plămânului. Trebuie subliniat că necroza iniţială antrenează şi necroza ţesutului elastic pulmonar al zonei afectate. Creşterea dimensiunilor bulei (care depăşeşte cu mult zona necrotică iniţială) nu se poate explica decât prin predominenţa primei forţe. Pentru apariţia unui pneumatocel este necesar ca fosta cavitate abcedată să aibă acces la lumenul unei bronhii semipermeabile şi în jurul leziunii să persiste o zonă de parenchim pulmonar cu elasticitate intactă, care să se lase destins de aerul aflat sub presiune. Peretele alveolar este supus acţiunii a două tipuri de forţe mecanice cu acţiune contrarie, şi anume presiunea aerului intraalveolar şi retracţia elastică a plămânului, care se opune presiunii aerului. Forţa exercitată asupra pereţilor alveolari este invers proporţională cu suprafaţa şi, cu cât suprafaţa este mai mică, forţa este mai mare. Ca urmare a abcedării parenchimului pulmonar indusă de *Stahpylococcus aureus* se distruge un număr mare de alveole pulmonare. În acest fel, scade suprafaţa asupra căreia acţionează presiunea aerului din căile aeriene inferioare şi, la sfârşitul inspirului (moment de maximă solicitare), se depăşeşte rezistenţa opusă de forţa elastică a pulmonilor, cavitatea restantă mărindu-şi dimensiunea. Cu cât au fost distruse mai multe septuri interalveolare, cu atât suprafaţa este mai mică. Fenomenul devine extensiv şi se explică de ce pot apărea pneumatocele noi chiar în perioada de vindecare a procesului supurativ (la 6-8 săptămâni de la debutul bolii).

Piopneumotorax-ul se produce prin efracţia unei bule pline cu aer în tensiune în cavitatea pleurală, în care preexistă lichid purulent sau prin efracţia pleurală a unui abces intraparenchimatos, cu condiţia ca această colecţie să menţină legătura cu o bronhie permeabilă. Intră în discuţie şi eventualitatea suprainfectării unui pneumotorax preexistent. Comunicarea cavităţii pleurale cu arborele bronşic la nivelul unei zone parenchimatoase necrozate, printr-un orificiu larg, permite ca tensiunea şi compoziţia aerului din cavitatea pleurală să fie identice cu ale aerului atmosferic. Acesta este aşa numitul pneumotorax deschis, care se va infecta obligatoriu, transformându-se în piopneumotorax şi care nu are tendinţa să se vindece până la închiderea fistulei pleuro-bronşice. Existenţa pneumotoraxului constituie un factor favorizant pentru închiderea fistului pleurobronşice, colabarea plămânului sub acţiunea aerului din pleură conducând la micşorarea marginilor orificiului de efracţie, urmată de un proces de cicatrizare, care survine invariabil, dar la un interval de timp greu de estimat, de obicei în decursul primelor 6 săptămâni de boală.

Pneumotoraxul cu supapă presupune circulaţia aerului prin fistula pleuro-bronşică într-un singur sens (plămânipleură). În timpul inspiraţiei, plămânul colabat de pneumotorax îşi creşte moderat volumul şi aerul reuşeşte să pătrundă în pleură, dar în expiraţie fistula se închide funcţional şi nu mai permite ieşirea lui. La sfârşitul fiecărei inspiraţii se adaugă un nou volum de aer care pătrunde în pleură, având ca efect creşterea presiunii intrapleurale cu agravarea dramatică a sindromului de insuficienţă respiratorie de tip restrictiv.

Manifestări clinice. Bolnavul este de obicei un sugar cu anamneză de infecţie stafilococică cutanată în antecedentele lui sau ale unui membru al familiei. Anamnestic se poate evidenţia şi existenţa unei infecţii acute virale în antecedentele imediate (o săptămână), infecţie localizată la căile aeriene superioare sau inferioare. Înaintea generalizării vaccinării antirujeolice, rujeola apărea frecvent în istoricul copiilor cu pneumonie stafilococică.

Debutul bolii este brutal, cu alterarea bruscă a stării generale, febră cu valori mari, tuse şi instalarea rapidă a unui sindrom funcţional de insuficienţă respiratorie acută majoră, asociat unui sindrom toxiinfecţios grav, care iniţial domină tabloul clinic. Copilul are stare generală evident alterată, este anorexic, anxios, letargic, aspectul lui fiind etichetat ca „toxic". Examenul clinic evidenţiază cianoza perioronazală, gemăt expirator, bătăi ale aripilor nasului, dispnee cu polipnee şi tiraj. Se asociază simptomatologia şocului infecţios, cu extremităţi reci şi tegumente marmorate, tentă palid cianotică, tahicardie, hipotensiune arterială, oligurie, alterarea senzoriului. De obicei, există manifestări gastrointestinale dominate de meteorismul abdominal prin ileus paralitic (toxic) şi se mai notează anorexie severă (totală), vărsături şi chiar scaune diareice.

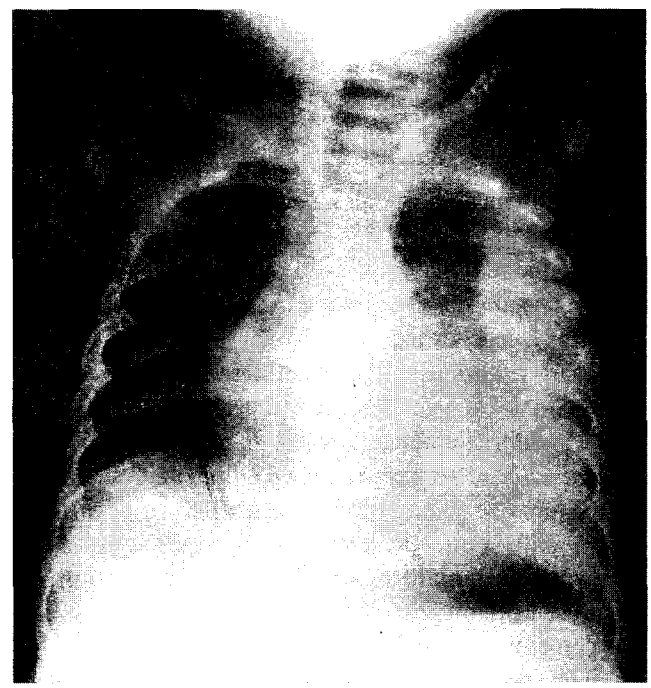


Fig. 9.22. Pleurezie purulentă stafilococică la un sugar în vârstă de 3 luni.

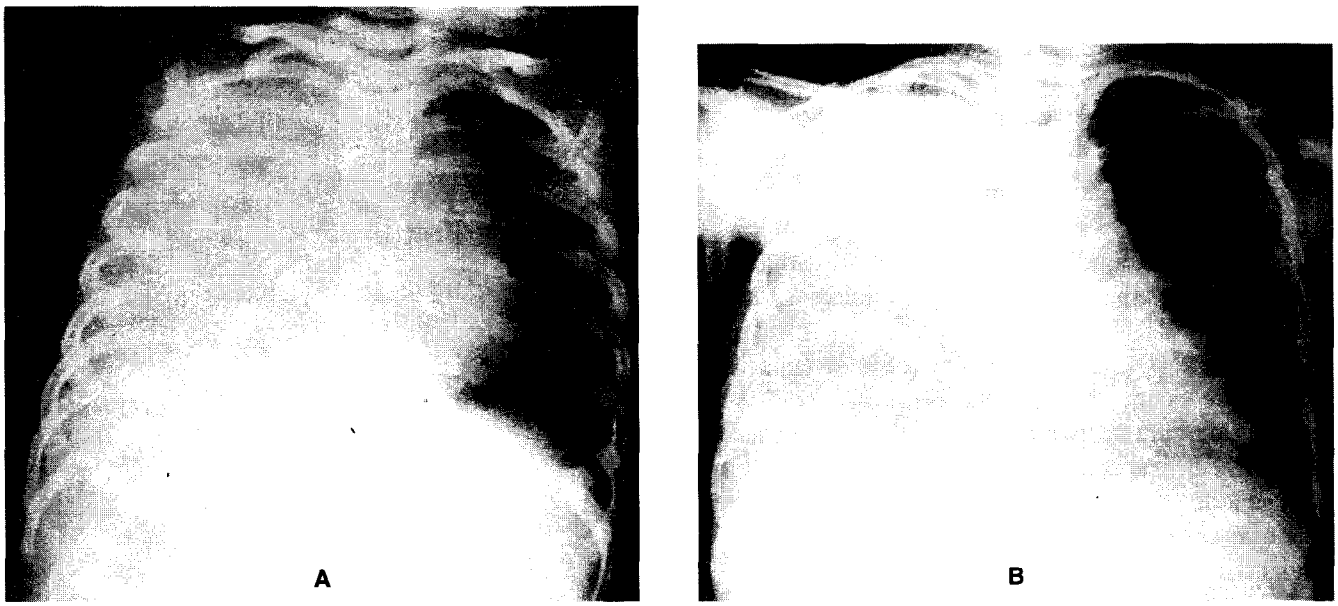


Fig. 9.23. Aspecte radiologice diferite (A, B) în caz de pleurezie purulentă stafilococică dreaptă, cu uşoară deplasare a mediastinului de partea stângă, hipertransparenţa plămânului controlateral. În fig. B este vizibilă o zonă de hipertransparenţă paramediastinal drept, în plină zonă de opacitate, sugerând etiologia stafilococică a infecţiei pulmonare.

Foarte caracteristice pentru această afecţiune sunt progresiunea rapidă a semnelor şi simptomelor şi marea lor variabilitate la interval scurt, remarcată la 2 examinări succesive.

Examenul fizic al aparatului respirator permite diagnosticul de pneumonie bacteriană, trecerea în diferite stadii evolutive făcându-se cu mare rapiditate, chiar în decursul aceleiaşi zile.

Stadiul iniţial, pe care îl surprindem uneori, nu permite nici o sugestie etiologică, simptomatologia bolnavului corespunzând diagnosticului de pneumonie acută virală. Atrag atenţia discordanţa dintre aspectul general grav al bolnavului şi sărăcia modificărilor obiective pulmonare (clinice şi radiologice).

Stadiul abcedat (pneumonie abcedată primitivă) este considerat etapa următoare de evoluţie. Aspectul clinic este cel de bronhopneumonie masivă, cu bloc pneumonic hepatizat unilateral sau numeroase abcese peribronşice cu aspect radiologic confluent. Sindromul toxiinfecţios general continuă să domine tabloul clinic, în timp ce examenul fizic pulmonar evidenţiază submatitate la nivelul hemitoracelui afectat, raluri crepitante şi subcrepitante, respiraţie „suflantă". În acest stadiu se poate sesiza discordanţa dintre sărăcia datelor obţinute la examenul fizic pulmonar şi „bogăţia" modificărilor radiologice. Febra cu valori mari evoluează, în medie, 6 săptămâni.

Stadiul de pleurezie masivă (întâlnit în peste 50% dintre cazuri) poate fi surprins în evoluţie sau chiar la examinarea clinică iniţială. Percuţia evidenţiază matitate lemnoasă la nivelul unui hemitorace (parţial sau total), în contrast cu hipersonoritatea remarcată prin comparaţie la hemitoracele opus. Auscultaţia plămânului constată murmur vezicular abolit sau suflu tubopleuretic, iar deplasarea cordului în hemitoracele drept de către o pleurezie care evoluează pe stânga explică auscultaţia zgomotelor cardiace în dreapta sternului.

Pleurezia de mare cavitate se complică curând cu *piopneumotorax* (60-70%) şi matitatea dură iniţială este înlocuită total sau parţial de hipersonoritate şi mişcări asimetrice ale toracelui. Dacă este vorba de un pneumotorax cu supapă, efracţia pleurei se exprimă clinic printr-o agravare brutală a sindromului funcţional respirator, cu apariţia unor semne grave de insuficienţă respiratorie de tip restrictiv, care reclamă intervenţie terapeutică de urgenţă. Modificările sesizate la examenul fizic pulmonar pot fi minime la sugarul mic, chiar în cazul unui pneumotorax voluminos.

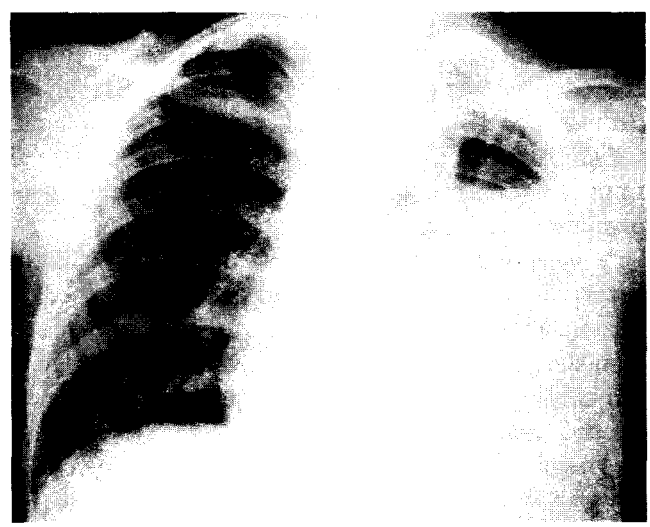


Fig. 9.24. Pneumonie stafilococică la sugar.

În funcţie de cantitatea de aer care ocupă parţial sau total cavitatea pleurală, se vorbeşte de pneumotorax minor sau moderat (colaps pulmonar < 30%) sau de pneumotorax major (colabarea plămânului cuprinde 30-70% din suprafaţă). În cazul unui colaps pulmonar total se poate presupune existenţa unui pneumotorax cu supapă.

Instalarea *pneumomediastinului* este sugerată clinic de apariţia emfizemului subcutanat la baza gâtului sau numai de agravarea brutală a simptomatologiei cardio-respiratorii.

Forma buloasă extensivă se remarcă în evoluţia a 87-90% dintre cazuri şi reprezintă o manifestare clinico-radiologică caracteristică pneumoniei stafilococice. Pneumatocelele apar după a 12- a zi de la debutul bolii şi, dacă sunt de volum mic, sunt asimptomatice clinic, fiind doar o descoperire radiologică. Evoluţia lor va fi urmărită numai radiologic; ele manifestă următoarele tendinţe:

- ştergerea concentrică progresivă, într-un interval care variază între 2-3 săptămâni şi 2 ani. „Ştergerea" lor este consecinţa ameliorării elasticităţii parenchimului din zona de vecinătate;
- mărire de volum, cu modificare de formă şi poziţie, consecinţa forţelor care se opun sau contribuie la distensia pereţilor. Pereţii fiind foarte subţiri, se pot rupe, realizând coalescenţa a două bule vecine;
- ruperea pereţilor bulei situate excentric fie în pleură, fie la nivelul mediastinului (constituie mecanismul pneumotoraxului sau al pneumomediastinului).

Este de menţionat caracterul mai mult didactic al acestei clasificări a stafilocociei pleuro-pulmonare în stadii evolutive clinico-radiologice, deoarece marea variabilitate în timp a imaginilor radiologice, concomitenţa existenţei a 2-3 tipuri de leziuni (pneumatocel, piopneumotorax şi pneumomediastin, de exemplu), precum şi lipsa lor de succesiune după un anumit tipar, nu permit o clasificare precisă.

Decompensarea cardiacă, care însoţeşte în special accidentele mecanice, se manifestă prin tahicardie, hepatomegalie, agravarea cianozei şi a dispneei.

Bolnavul poate prezenta, de asemenea, semne clinice care exprimă edemul cerebral (generat de hipoxie, hipercarbie). Copilul are agitaţie alternând cu somnolenţă, tulburări de senzoriu, convulsii. Această simptomatologie impune excluderea unei complicaţii meningeene prin practicarea unei puncţii rahidiene.

Forma septicemică se întâlneşte în circa 25% dintre cazuri şi se manifestă clinic prin pneumonie abcedată bilaterală şi cel puţin încă o localizare extrapulmonară, cum sunt artrita supurată, osteomielita (32% la sugari) sau meningita stafilococică, complicaţie considerată relativă rară.

Diagnostic de laborator. *Examenul radiologic* este suveran în diagnosticul pneumoniei stafilococice şi trebuie efectuat obligatoriu în poziţie verticală, pentru aprecierea exactă a leziunilor. Este una dintre puţinele

Fig. 9.25. Acelaşi caz din figura 9.24., proiecţie de profil.

situaţii în care examenul radiologic poate aduce o sugestie etiologică.

În stadiul iniţial, aspectul radiologic este de pneumonie interstiţială sau bronhopneumonie nespecifică, cu focare confluente, macronodulare. Suspiciunea etiologiei stafilococice va fi trezită de unilateralitatea leziunilor (65% în dreapta).

În 20% dintre cazuri leziunile sunt de la început bilaterale, privând medicul de un important criteriu de diagnostic pozitiv.

În timpul perioadei de stare a bolii, aspectul radiologic cvasicaracteristic permite suspiciunea etiologică, chiar în afara unor dovezi bacteriologice. Se remarcă extrema variabilitate a imaginilor, discordanţa dintre clinică şi radiologie. Deoarece stadiile evolutive ale bolii au fost etichetate clinico-radiologic, se descriu stadiul abcedat primitiv, stadiul de pleurezie de mare cavitate cu sau fără pneumotorax sau emfizem mediastinal şi stadiul bulos cu pneumatocele de dimensiuni variabile şi cu sedii mereu diferite. Dacă „fixitatea" imaginilor radiologice trebuie să conducă la revizuirea diagnosticului etiologic, progresiunea rapidă a lor (ore) de la bronhopneumonie la pleurezie şi la piopneumotorax şi mai ales apariţia pneumatocelelor este considerată extrem de sugestivă pentru diagnosticul de stafilococie pleuro-pulmonară. Se impune repetarea examenului radiologic la intervale scurte şi efectuarea de radiografii care să permită

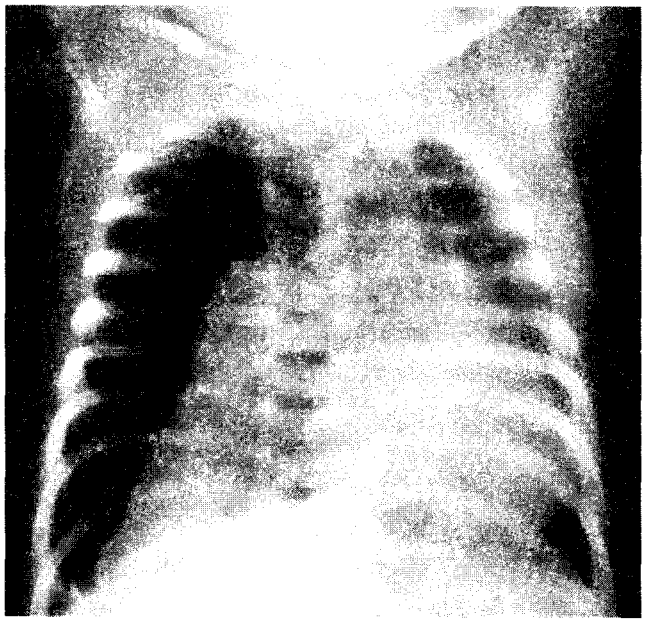


Fig. 9.26. Pneumonie stafilococică cu pneumotorax drept prin ruperea unor bule, deplasarea mediastinului spre stânga.

compararea leziunilor şi a evoluţiei lor. Vindecarea clinică precede evident vindecarea radiologică şi persistenţa unor bule reziduale asimptomatice poate fi demonstrată săptămâni sau luni de la episodul acut.

Hemograma evidenţiază anemie hipocromă intrainfecţioasă şi leucocitoză (>20.000 /mm^3) cu neutrofilie (75-85%) şi deviere la stânga a formulei leucocitare. Leucopenia întâlnită în cazurile foarte grave semnalează un prognostic rezervat. Proteina C reactivă este prezentă (intens pozitivă), iar creşterea semnificativă a valorii fibrinogenului seric explică nivelurile mari ale VSH (> 50 mm/oră), test care exprimă evolutivitatea bolii.

Stafilococul auriu se pune în evidenţă prin culturi pozitive (hemocultură, culturi din puroiul pleural). Nu se consideră sugestivă pentru susţinerea etiologiei stafilococice a unei afecţiuni acute respiratorii obţinerea unei culturi pozitive din fosele nazale (incidenţă mare a purtătorilor sănătoşi de germeni). Culturile pozitive vor fi dublate de teste de patogenitate pentru stafilococ.

Examenul lichidului pleural trebuie să răspundă la întrebarea: transsudat sau exsudat? Pentru exsudat se mai utilizează în unele laboratoare testul Rivalta (care este pozitiv), dar semnătura este dată de numărul de leucocite polimorfonucleare (> 1.000 /mm^3 de obicei 30.000.-100.000/mm^3), densitatea lichidului (> 1016), cantitatea de proteine totale (> 2,5 g/dl) şi de nivelul scăzut al glucozei (< 60 mg/100 ml); pH-ul lichidului este mai mic de 7,3. Un lichid pleural care conţine peste 25.0000 polimorfonucleare/mm^3 este un empiem.

Evoluţie. Pneumonia stafilococică este o afecţiune gravă care presupune stadii clinico-radiologice succesive şi căreia i se poate recunoaşte o fază acută urmată de una subacută.

Durata fazei acute este considerată a fi de 6-8 săptămâni (coincide cu durata febrei septice) şi reprezintă perioada în care se poate înregistra risc vital pentru bolnav. Sindromul toxiinfecţios, care este maxim la începutul îmbolnăvirii, poate determina exitus în primele 3-4 zile de la debutul bolii. Toate stadiile clinico-radiologice se succed în această etapă evolutivă, în care domină şi accidentele mecanice. S-a spus că orice greşeală terapeutică în această fază se face rapid şi se plăteşte foarte scump. Experienţa celui care îngrijeşte bolnavul este de maximă importanţă pentru stabilirea atitudinii terapeutice de urgenţă, uneori fiind necesare gesturi „eroice". Moartea bolnavului poate surveni în această etapă şi prin accidente mecanice incompetent asistate.

După 2-3 săptămâni de evoluţie, cu limite foarte largi (6-8 săptămâni), se instalează perioada de evoluţie subacută, a cărei durată este şi mai greu de delimitat decât a precedentei. Se acceptă ca debut al stadiului subacut dispariţia sindromului toxiinfecţios, afebrilitatea persistentă a bolnavului, revenirea la normal a valorilor VSH şi leucocitelor. De obicei, persistă un pneumotorax rezidual şi pneumatocelele, fiind posibilă şi apariţia unor bule noi.

Ca o importantă caracteristică a bolii, notăm că în stafilococia pleuro-pulmonară nu se remarcă recăderi sau recidive şi semnele clinice regresează în timpul spitalizării (6-8 săptămâni). Leziunile reziduale constau din reacţii interstiţiale (persistente 1-2 luni), pneumatocele (unice sau multiple), care se vor şterge concentric într-un interval lung de timp (2-12 luni), pahipleurită cu fibrotorax (nu depăşeşte 5% dintre cazuri). Prognosticul îndepărtat al acestor bolnavi poate fi considerat bun, fără semne de insuficienţă respiratorie sau alte sechele funcţionale.

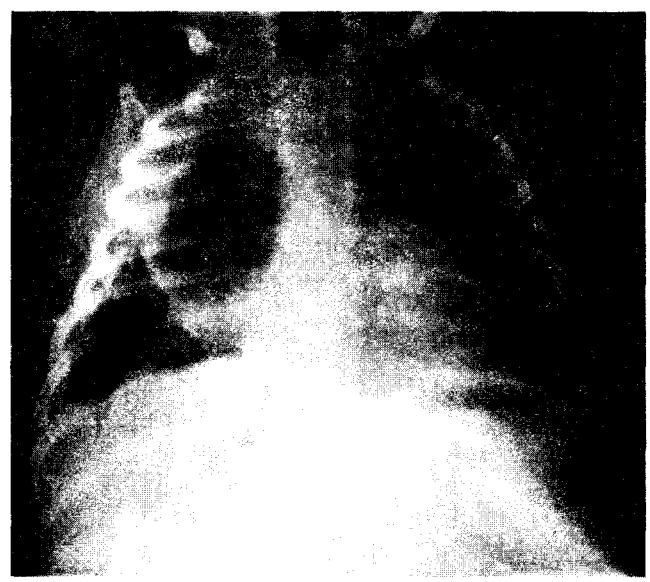


Fig. 9.27. Chist aerian congenital situat în câmpul pulmonar drept, la un nou născut de 21 zile. Se impune diagnostic diferenţial cu un pneumatocel din pneumonia stafilococică.

Se poate spune că, deşi evoluţia cazurilor este uneori dramatică, dacă se asigură supravieţuirea lor în faza acută, în final se obţine *restitutio ad integrum.*

În formele septicemice, mortalitatea este de 25-30%, mai ales dacă este vorba de sugari de vârstă mică, cu multiple handicapuri biologice. Statisticile mai vechi raportau mortalitate de 70% în aceste cazuri. În funcţie de autori şi lotul studiat, mortalitatea prin pneumonie stafilococică este acum de circa 10%.

Diagnostic diferenţial. Diagnosticul precoce al bolii, în special la sugar, întâmpină reale dificultăţi. Debutul brutal şi sindromul toxiinfecţios grav asociat cu fenomene de insuficienţă respiratorie majoră trebuie să trezească suspiciunea medicului asupra acestei etiologii, până la proba contrarie. Anamneza pozitivă pentru piodermita sau mastita mamei vor fi înregistrate ca elemente în favoarea diagnosticului pozitiv.

Diagnosticul diferenţial trebuie să fie separat pentru fiecare formă clinico-radiologică. Stadiul iniţial, în care afecţiunea are elemente clinice comune cu orice pneumonie interstiţială este rapid depăşit, deşi discordanţa dintre alterarea marcată a stării generale şi sărăcia modificărilor clinico-radiologie trebuie să atragă atenţia.

Adevăratele probleme de diagnostic diferenţial apar în stadiul de empiem plus pneumatocele, aspecte clinico-radiologice identice putând fi realizate şi în alte pneumonii de origine microbiană, cum sunt pneumonia pneumococică, streptococică, cu *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* sau pneumonia cazeoasă parţial evacuată. Ocazional, aspirarea unui corp străin care nu este radioopac, urmată de apariţia unui abces pulmonar conduc la aspecte asemănătoare. În stadiul de pleurezie de mare cavitate, intră în discuţie toate etiologiile hemitoracelui opac la copil, iar în stadiul pneumatocelelor izolate se impune toată gama diagnosticului diferenţial al imaginilor clare intrapulmonare (chist pulmonar congenital, emfizem gigant congenital pseudocavitar) mai ales că aceste malformaţii pulmonare se pot infecta secundar. Imagini hidroaerice în hemitoracele stâng, cu deplasarea spre dreapta a mediastinului, trebuie uneori distinse de hernia diafragmatică, în care domină tabloul unei insuficienţe acute respiratorii. Suprainfecţia plămânului contralateral determină un sindrom toxiinfecţios evocator de pneumonie. Chistul hidatic pulmonar parţial evacuat şi suprainfectat poate evolua cu imagini radiologice echivoce pentru acest diagnostic. Tuberculoza pulmonară se poate complica cu o stafilococie pleuro-pulmonară, crescând dificultatea şi complexitatea diagnosticului etiologic şi modulând atitudinea terapeutică. Probarea etiologiei stafilococice prin examene bacteriologice adecvate rezolvă problema de diagnostic, dar nu exclude posibilitatea coexistenţei bolii cu alte afecţiuni pulmonare anterioare suprainfectate cu stafilococ.

Complicaţii. Empiemul, piopneumotoraxul şi pneumatocelele sunt considerate elemente evolutive caracteristice şi previzibile şi nu sunt etichetate drept complicaţii ale pneumoniei stafilococice.

Leziunile septice metastatice realizate prin diseminare hematogenă în sedii extrapulmonare constituie complicaţii adevărate. Astfel vor fi etichetate artritele septice şi osteomielita (mai frecvente la sugar), meningita, pericardita şi abcesele cerebrale. Determinările septice se însoţesc de tot cortegiul de semne şi simptome ale septicemiei, inclusiv manifestările hematologice din care nu lipsesc coagularea intravasculară diseminată sau şocul infecţios.

Accidentele mecanice survin în momentul constituirii piopneumotoraxului sau pneumomediastinului şi conduc la agravarea brutală a fenomenelor de insuficienţă cardio-respiratorie.

Tot dintre complicaţii se mai poate cita suprainfecţia cu un al doilea agent microbian (de obicei un germene gram negativ, eventual *Pseudomonas aeruginosa*). Complicaţia a fost semnalată în cazuri de drenaj pleural pasiv care a necesitat un timp îndelungat până la completa vindecare.

Afectarea hepatică este semnalată uneori şi poate fi explicată fie prin invazia directă a parenchimului hepatic de către agentul infecţios, fie prin leziuni hepatice celulare determinate de toxine microbiene sau prin acţiunea hepatotoxică a unor antibiotice.

Tratament. Se impune tratament antibiotic energic (tabel 9.9.) şi drenarea colecţiilor purulente, fără a se neglija tratamentul suportiv (oxigenoterapie, terapie de deşocare, hidratare parenterală, reechilibrare hidroelectrică şi acido-bazică, tranfuzie pentru corectarea anemiei asociate, tratament adecvat al coagulării intravasculare diseminate).

Terapia antibiotică se bazează pe peniciline semisintetice de tipul meticilinei, în doză de 200 mg/kg/zi sau al oxacilinei, în doză de 120-200 mg/kg/zi, administrate i.v. Se va avea în vedere eventuala nefrotoxicitate a meticilinei. Dacă s-a făcut dovada sensibilităţii germenului la penicilina G, aceasta se va administra în doză de 400.000 UI/kg/zi, eventual în asociere cu cele anterior citate, fără a exista suficiente argumente privind superioritatea acestei atitudini terapeutice.

Din grupa isoxazolilpenicilinelor sau a penicilinelor antistafilococice se mai poate recomanda dicloxacilina în doză de 60-100 mg/kg/zi sau flucloxacilina în doză de 80-120 mg/kg/zi. Ultima va fi preferată pentru administrarea parenterală, în timp ce dicloxacilina se administrează oral (superioară ca absorbţie, realizând cele mai înalte niveluri serice). Durata tratamentului trebuie să fie minimum 4 săptămâni.

Pentru bolnavii cu alergie dovedită la β-lactamine se va opta pentru un produs din clasa cefalosporinelor, cele de generaţia I având acţiune antistafilococică dovedită. Astfel, se poate recomanda cefalotin (50-200 mg/kg/zi) sau cefazolin (60-100 mg/kg/zi). Aceste preparate dau accidente alergice mai rar, dar au un grad de toxicitate renală. Din grupa cefalosporinelor din generaţia a II-a,

Tabel 9.9. Germenii care produc pneumonii bacteriene şi sensibilitatea lor la antibiotice (după H.J. Schmitt, 1987)

1. Peniciline
2. Izoxazolilpeniciline
3. Aminopeniciline
4. Carboxipeniciline
5. Acilaminopeniciline
6. Amoxicilina + Acid clavulanic
7. Ticarcilina + Acid clavulanic
8. Cefalosporine orale
9. Cefalosporine generaţia I
10. Cefalosporine generaţia II
11. Cefalosporine generaţia III
12. Monobactam (Aztreonam)
13. Peneme
14. Aminoglicozide
15. Cotrimoxazol
16. Macrolide
17. Cloramfenicol
18. Vancomicina
19. Lincomicina
20. Chinolone
21. Rifampicina
22. Peptidice ciclice

Coci gram (+)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Staphilococcus aureus	±	+				+	+	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	+	+	
Streptococcus pyogenes (streptococ hemolitic grupa A)	+		+		+			+	+	+	+		+		+	+	+	+	+	+	+	
Streptococcus agalactiae (streptococ hemolitic grupa B)	+				+			+	+	+	+		+				+	+		+		
Streptococcus pneumoniae	+		+		+			+	+	+	+		+		+	+	+	+		+	+	+
Bacili gram negativi			+	+	+						+	+	+	+			+			+	+	+
Enterobacteriaceae			+	+	+		+			+	+	+	+	+			+			+		+
E. coli, Proteus, Klebsiella			+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+		+			+		+
Pseudomonaceae				+	+		+				+	+	+	+						+		+
Pseudomonas aeruginosa				+	+		+				+	+	+	=						=		
Haemophilus influenzae	±		+	+		+		+	+	+	+	+	+	=	+	+	+		+	+	+	
Bordetella pertussis	±		+			+					–				+	+			+			
Mycoplasma pneumoniae																+			+	+		
Chlamydia													+			+	+		+			

cefamandol este considerat a avea acţiune antistafilococică specifică, doza recomandată fiind de 75-160 mg/kg/zi. Dintre cefalosporinele de generaţia a III-a, cefoperazon (Cefobid), cefotaxim (Claforan), cefriaxon (Rocèphine) au acţiune tipică asupra stafilococului auriu. Doza este de 50-100 mg/kg/zi. Chinolonele (ciprofloxacina în doză de 30 mg/kg) au, de asemenea, acţiune antistafilococică.

Preparatul *Augmentin* este o asociere între amoxicilină şi acidul clavulanic (1/4), care conferă produsului acţiune antistafilococică netă (acidul clavulanic distruge β-lactamaza). Doza recomandată este de 50-80 mg/kg/zi pentru administrare în PEV. *Betabactyl* este o asociere între ticarcilină şi acidul clavulanic, doza fiind de 250-300 mg/kg pentru ticarcilină şi fiind indicat în suprainfecţiile cu germeni gram negativi.

Unii autori recomandă de la început o asociere de antibiotice: o penicilină semisintetică şi un aminoglicozid din tipul gentamicină sau tobramicină (5-6 mg/kg), amikacină (15 mg/kg) sau sisomicină (5 mg/kg). Se ştie că acest grup de antibiotice acţionează sinergic cu β-lactaminele. Durata utilizării lor nu va depăşi 1-2 săptămâni, iar intervalul dintre două cure, dacă evoluţia bolnavului impune, va fi de cel puţin 3 săptămâni. Există discordanţă între rezutatele obţinute *in vitro* (acţiune antistafilococică bună) şi cele obţinute *in vivo* (rezultate modeste în monoterapie). Din aceste motive, unii autori consideră asocierea aminoglicozidelor în terapia antistafilococică ca având o eficienţă discutabilă.

Rifampicina rămâne o altă alternativă terapeutică, în doză de 10-20 mg/kg/zi, dar trebuie să fie considerată o opţiune secundară, dacă s-a ajuns la impas terapeutic sau nu avem la îndemână produse de prima opţiune.

Tratamentul local este indicat de obicei în 73% dintre cazuri şi vizează evacuarea colecţiilor purulente, fără de care nu se poate spera la vindecarea bolnavului. Se recomandă, în funcţie de aspectul clinico-radiologic, puncţii pleurale evacuatorii, puncţii în bule sau abcese, drenaj pleural pasiv sau exsuflare pasivă continuă pe ac gros sau prin pleurotomie.

Toracenteza este indicată în toate cazurile în care se suspectează clinico-radiologic empiem. Se declară că orice empiem trebuie drenat într-un sistem închis.

Unii medici preferă să administreze, cu 30 minute înaintea toracentezei, medicaţie sedativă uşoară (plegomazin 0,5 mg/kg sau romergan 0,5 mg/kg), urmată de monitorizare cardiorespiratorie în următoarele 6-8 ore. Sugarii vor fi bine imobilizaţi, pentru că ţipătul şi mişcarea ar putea favoriza traumatizarea nedorită a plămânului. Sediul puncţiei este ales în plină zonă de matitate, pe linia scapulară (axilară posterioară). De obicei, se puncţionează în spaţiul V intercostal (la vârful scapulei, copilul fiind ţinut cu braţele în sus). Se recomandă anestezia locală cu xilină 1% mai ales la copilul mare. Pentru a respecta distanţa maximă pe care dorim să pătrundem în torace, aceasta va fi marcată de un dop de cauciuc pe care îl

străbate acul. Existenţa acestui reper uşurează ulterior fixarea acului prin benzi adezive de peretele toracic. Se repereză spaţiul intercostal, sediul punctiei şi se introduce acul razant cu marginea superioară a coastei inferioare, protejând astfel pachetul vasculo-nervos intercostal. Pentru a permite scurgerea puroiului gros, diametrul intern al acului trebuie să fie suficient de mare (22 sau 25). Dacă nu ne limităm doar la punctie diagnostică, ci intenţionăm să instalăm drenaj pleural continuu (eventualitatea cea mai frecventă), se introduce un cateter de drenaj pleural cu dimensiune 8-10 pentru sugar şi > 28 pentru copil. Dacă lichidul nu începe să curgă, se „caută" colecţia, îndreptând cateterul spre medial sau lateral. În acest caz de insucces, este necesară uneori repunctionarea bolnavului într-un spaţiu intercostal caudal.

Dacă toracenteza are drept scop drenarea aerului din pleură, sediul drenajului va fi pe linia axilară medie sau în spaţiul 2-3 intercostal, pe linia medioclaviculară.

Cateterul pleural se conectează la sistemul de drenaj cu tub Beclair. Vasul va fi situat la 50 cm sub nivelul bolnavului. În acest recipient lichidul va ocupa 1/5, 1/4 din volum şi va fi constituit dintr-o soluţie dezinfectantă (cloramină 5% sau soluţie de permanganat de potasiu 1/6.000). Se realizează un sistem de drenaj pleural pasiv.

În cazul în care se drenează un piopneumotorax, prin tubul de dren barbotează aer sub presiune şi puroi. Dacă sistemul de drenaj funcţionează normal, după evacuarea aerului sub presiune, lichidul din borcan are tendinţa să se ridice câţiva centimetri în tub în timpul inspiraţiei (presiunea inspiratorie este subatmosferică). Pentru a vizualiza mai bine acest „joc", este bine să colorăm lichidul din borcan (soluţia de permanganat de potasiu are această calitate).

Drenajul cu ac şi cateter pleural tinde tot mai mult a fi înlocuit prin pleurotomie minimă prin care se introduce o sondă Pezzer (manevră chirurgicală), indicaţie majoră având colecţiile purulente abundente, consistenţa crescută a puroiului pleural sau fistula bronho-pleurală de mari dimensiuni. Reexpansionarea plămânului colabat este armonică şi tridimensională, presiunea negativă realizată prin drenaj fiind de valori scăzute. Se aşteaptă reexpansionarea plămânilor timp de 6 săptămâni, această durată lungă crescând riscul unor infecţii cu germeni gram-negativi selecţionaţi în spital.

Problema suprimării drenajului pleural se pune pe criterii clinice şi radiologice (totdeauna suficiente). Ea se impune în momentul în care nu mai există oscilaţii respiratorii ale nivelului lichidului din vas (semn că s-a realizat aderenţa între pleura viscerală şi parietală şi fistula pleuro-pulmonară s-a închis). Este prudent ca, înainte de suprimarea definitivă a drenului, să pensăm tubulatura timp de 24 de ore, urmărind bolnavul clinic şi radiologic.

Reexpansionarea plămânului nu se produce dacă fistula are dimensiuni deosebit de mari, rămânând beantă (necesită fistulorafie), în caz de pahipleurită masivă (necesită decorticarea plămânului) şi dacă este vorba de atelectazie pulmonară prin obstrucţie bronşică.

Incidentele şi accidentele toracentezei pot fi următoarele (risc 0,5%):

1. Punctionarea plămânului cu hemoragie consecutivă. Pe tubul de dren apare sânge proaspăt, roşu-aerat, bolnavul tuşeşte şi uneori elimină spută hemoptoică (copilul mare). Acest accident se evită dacă drenajul se face cu cateter de material plastic.
2. Hemoragie intercostală prin rănirea pachetului vasculonervos.
3. Emfizem subcutanat, dacă lumenul acului este prea mic şi nu permite evacuarea eficientă a aerului pleural aflat sub presiune.
4. Punctionarea în afara sediilor de electie poate induce traumatizarea ficatului, splinei, rinichilor, cordului sau a vaselor mari.

Drenajul pleural pasiv continuu este de preferat unor punctii pleurale evacuatorii repetate, având în vedere viteza neaşteptată cu care se reface cantitatea de puroi pleural sau aerul din pleură. În cazuri excepţionale, inserţia intrapleurală a unui singur cateter este insuficientă şi se utilizează două sedii de drenaj.

Spălăturile pleurale nu sunt recomandate de toţi autorii. Ele sunt indicate în cazul unui puroi deosebit de vâscos, care trebuie fluidifiat pentru a i se asigura drenajul. Se utilizează ser fiziologic steril, la temperatură apropiată de temperatura corpului. Presiunea cu care este introdus cateterul intrapleural trebuie să fie blândă, existând riscul de a împinge lichidul infectat din cavitatea pleurală prin fistula pleuro-bronşică şi de a disemina astfel infecţia. Introducerea de antibiotice şi soluţie de tripsină local nu pare a avea mare beneficiu, crescând riscul de pneumotorax sau reacţii sistemice toxice. Gamaglobulina pentru injecţie i.v., în doză de 200 mg/kg, poate favoriza vindecarea.

Tratamentul pneumoniei stafilococice este complex, de lungă durată şi scump, impunând soluţii terapeutice care trebuie aplicate de urgenţă, manevre chirurgicale şi o mare experienţă a medicului. Existenţa unor subsecţii specializate în tratamentul supuraţiilor pulmonare are avantajul izolării bolnavilor şi creării unui colectiv de medici şi cadre medii cu experienţă în tratamentul acestei afecţiuni.

Prognostic. Pneumonia stafilococică este o afecţiune gravă. Introducerea în arsenalul terapeutic a unor droguri noi cu activitate antistafilococică specifică (tabel 9.10.) precum şi perfecţionarea tehnicilor de administrare, o mai bună standardizare a indicaţiilor diferitelor tipuri de manevre pentru asigurarea drenajului pleural, toate acestea au condus la scăderea mortalităţii prin această afecţiune.

Mortalitatea se menţine totuşi ridicată (25-30%) la nou născut.

Insuccesele apar în cazul aplicării tardive a tratamentului antibiotic ţintit (la 7-14 zile de la debutul clinic

Tabel 9.10. Tratamentul antibiotic al pneumoniilor bacteriene

Antibioticul	Calea de administrare	Doza zilnică/kg/corp	
		oral	*parenteral*
1.	2.	3.	4.
Clasa A. *βLACTAMINE*			
Grupa I:Peniciline (biosintetic)			
Penicilina G	i.v., i.m.	-	400.000-600.000u
Penicilina V	p.o.	40.000-80.000u	-
Propicilin	p.o.	40.000-80.000u	-
Grupa II: aminopeniciline (semisintetic)			
Ampicilină	i.v., i.m., p.o.	100-150 mg	100-300 (400) mg
Amoxicilină	i.v., p.o.	50-100 mg	60-400 mg
Epicilină	i.v.		60-200 (400) mg
Grupa III: amoxicilină + Ac. clavulanic			
Augmentin Amoxiclav Bioclavid	i.v., p.o.	30-60 mg	50-80 mg
Grupa IV: izoxazolilpeniciline (antistafilococice)			
Oxacilină, Nafcilină	i.v., i.m., p.o.	100-140 mg	80-120 mg
Cloxacilină	i.v., p.o.	50-100 mg	50-100 mg
Dicloxacilină	i.v., i.m., p.o.	60-80 mg	12-25 mg
Flucloxacilină	i.v., i.m., p.o.	60-80 mg	80-120 mg
Grupa V:Carboxipeniciline (semisintetice)			
Carbenicilina	i.v., i.m.	-	300-500 mg
Ticarcilina	i.v.	-	160-240 mg
Temocilina	i.v.	-	40-60 mg
Timetin (Ticarcilina + Ac. clavulanic)	i.v.	-	250-300 mg
Grupa VI:Acilaminopeniciline			
Mezlocilina	i.v.	-	120-300 mg
Azlocilina	i.v.	-	120-300 mg
Piperacilina (Pipril)	i.v.	-	120-300 mg
Grupa VII: Cefalosporine – generația I			
Cefalotin (Keflin)	i.v., i.m.		50-200 mg
Cefazolin	i.v., i.m.		60-100 mg
Generația a II-a			
Cefuroxim (Zinacef) (Axetine)	i.v., i.m.	-	72 –250 mg
Cefotiam (Spitzef)	i.v.	-	75-150 mg
Cefamandol (Kefadol, Mandol)	i.v., i.m.	-	75-150 mg
Cefoxitin (Mefoxin)	i.v., i.m.	-	75-150 mg
Generația a III-a			
Ceftriaxon (Rocèphine)	i.v.	-	20-100 mg
Cefotaxim (Claforan, Cefotax)	i.v., i.m.	-	50-200 mg
Ceftizoxim	i.v.	-	30-80 mg
Cefoperazon (Cefobid, Cefozon)	i.v.	-	50-100 mg
Moxalactam (Latamoxef, Moxam)	i.v., i.m.	-	50-100 mg
Ceftazidim (Fortum, Kefadin)	i.v.	-	50-200 mg
Cefotetan	i.v., i.m.	-	40 mg
Generația a IV-a			
Cefepime (Maxipime)	i.v., i.m.	-	30-50 mg x2 (3)
Cefalosporine orale			
Cefaclor (CEC forte, Ceclodyne, Ceclor)	p.o.	40-50 mg	
Ceftibuten (Cedax)	p.o.	9 mg	
Cefalexin	p.o.	25-50 mg	
Cefalotine	p.o.	50 mg	
Cefuroxim (Zinacef)	p.o.	100 mg	
Grupa VIII: Carbapeneme			
Imipenem/Cilastatin (Tienam)	i.v.	60 mg (m x 2 g)	
Meropenem (Meronem)	i.v.	30-45 mg x 2 (3) (60-120 mg)	

Tabel 9.10. Tratamentul antibiotic al pneumoniilor bacteriene (continuare)

Antibioticul	Calea de administrare	Doza zilnică/kg/corp	
		oral	*parenteral*
1.	2.	3.	4.
Grupa IX: Monobactami			
Aztreonam (Azactam)	i.v., i.m.	-	30 mg la 6-8 ore; peste 2 ani: 50 mg la 6-8 ore
Clasa B. *AMINOGLICOZIDE*			
Gentamicina	i.v., i.m.	-	5-7,5 mg
Kanamicina	i.v., i.m.	-	15-30 mg
Tobramicina (Brulamicine)	i.v., i.m.	-	2,25-4,2 mg
Amikacine (Amicasil) (Pierami)	i.v., i.m.	-	15-30 mg
Netilmicină	i.v., i.m.	-	2-5 mg
Clasa C. *MACROLIDE*			
Eritromicina propionil	p.o.	-	30-50 mg
Azitromicina (Sumamed)	p.o.	-	10-12 mg prima zi, apoi 5 mg
Claritromicina (Clacid)	p.o.	-	15 mg
Clasa D. *ANTAGONIŞTI ACID FOLIC*			
Cotrimoxazol (SMT/TMP)	p.o., i.v.	-	8-20 mg TMP
Clasa E. *TETRACICLINE*			
Tetraciclina	p.o., i.v.	-	20-50 mg
Doxiciclina	p.o.	-	4 mg
Clasa F. *LINCOMICINE*			
Clindamicina	p.o., i.v.	12-24 mg	12-36 mg
Lincomicina (Lincocin)	p.o., i.v.	40 mg	20-40 mg
Clasa G. *GLICOPEPTIDE*			
Vancomicina	p.o., i.v.	40 mg	40 mg
Clasa H. *CLORAMFENICOL*			
Cloramfenicol	p.o., i.v.	40-60 mg	100mg
Thiamphenicol	p.o., i.v.	30 mg	21-42 mg
Clasa I. *POLIPEPTIDE CICLICE*			
Colistin	p.o., i.m., i.v.	250.000 ui	80.000 ui
Polimixin	p.o.	200 mg /kg	
Clasa J. *ANTIGIRAZE* *Grupa: Fluorochinolone*			
Norfloxacina	p.o.	20-30 mg	
Ofloxacina (Tarivid)	p.o., i.v.	20-30 mg	30 mg
Ciprofloxacina (Cipro, Ciproxin)	p.o.	20-30 mg	
Enoxacin (Giramyd)	p.o.	20-30 mg	
Clasa K. *ANSAMICINE*			
Rifampicina (Sinerdol)	p.o.	10-20 mg	
Rifabutin (Ansamicin)	p.o.	10-20 mg	

al bolii) sau în cazul septicemiei stafilococice (focare metastatice extrapulmonare). Faţă de dramatismul acestei afecţiuni, rezultatele finale sunt în general bune, rata de supravieţuire depăşind 90% dintre bolnavi, în timp ce prognosticul funcţional îndepărtat este foarte bun, numărul cauzurilor care supravieţuiesc cu sechele pleurale definitive fiind foarte mic (< 5%).

Pneumonii cu agenţi oportunişti

Pneumonia cu Pneumocystis carinii

Afecţiune specifică unei anumite categorii de sugari din primul trimestru de viaţă (foşti prematuri, plurispitalizaţi, cu grade diferite de distrofie şi alterare a apărării imune), pneumonia cu *Pneumocystis carinii* evoluează endemo-epidemic în colectivităţi de sugari (leagăne de copii, secţii de distrofici, secţii de pediatrie), având aspectul unei pneumopatii progresiv dispneizante. Este afecţiunea caracteristic asociată infecţiei HIV simptomatice, fiind considerată cea mai frecventă infecţie oportunistă la subiecţii cu imunitate celulară sever deprimată (42% în stadiul P_2D_2).

Agentul etiologic este un protozoar saprofit al căilor respiratorii care devine condiţionat patogen, dacă parazitează o gazdă cu imunitatea compromisă. Boala a fost descrisă la orice vârstă în stări imunodeficitare primare (congenitale) sau secundare (induse terapeutic la bolnavi care suferă de boli maligne sau infectaţi cu virusul imuno-deficienţei

umane, stadiul P_2D_2). Diagnosticul etiologic al acestei pneumonii este dificil de afirmat, ceea ce întârzie aplicarea tratamentului specific. Mortalitatea este de 90-100% în cazurile netratate şi scade la 50% în cazurile care au primit tratament. Pneumonia cu *Pneumocystis carinii* este o importantă cauză de mortalitate infantilă (40-60%) prin boli respiratorii la sugarul mic sau la bolnavii cu SIDA.

Etiologie. Agentul etiologic, *Pneumocystis carinii*, a fost identificat la începutul secolului, dar importanţa lui în patologia umană a fost recunoscută abia în anul 1953, la început numai în Europa Centrală. Clasificat printre protozoarele ubicuitare în natură, a fost descris la om şi unele animale (iepure, câine, pisică, şoareci, şobolani). Se găseşte sub formă vegetativă (trofozoid), prechist şi chist (fig. 9.28.). Chistul resprezintă forma de existenţă în mediul înconjurător (săptămâni, luni) şi, în acelaşi timp, şi forma infectantă. Transmiterea chisturilor se face aerogen. Boala apare numai în condiţiile în care macroorganismul prezintă alterarea imunităţii celulare. Infestarea evoluează monosistemic, singurul organ afectat fiind pulmonul. Incubaţia bolii este de 20-60 de zile. Parazitul nu a putut fi cultivat *in vitro* iar modalitatea de infestare a omului nu este bine definită.

Factori de risc pentru îmbolnăvire. Boala nu se manifestă clinic, dacă macroorganismul este imunocompetent. Foarte mulţi copii în vârstă de 4 ani, aparent sănătoşi, au titruri decelabile de anticorpi specifici demonstrabili prin imunofluorescenţă indirectă sau RFC.

Există câteva categorii de bolnavi cu risc crescut de îmbolnăvire. Aceastea sunt reprezentate de copiii care suferă de boli maligne (leucemii acute, în special), supuşi unui tratament cronic cu medicamente citostatice, care au şi acţiune imunosupresivă. Un alt grup de copii este al celor cu defecte congenitale ale apărării imune, atât ale imunităţii celulare (limfocite T), cât şi ale imunităţii umorale (hipo- sau aglobulinemia congenitală). Prematurii şi copiii cu malnutriţie severă au imunitatea compromisă şi devin gazde ale parazitului în cazul în care cumulează şi condiţia unei spitalizări prelungite, care creşte riscul unor contacte infecţioase strânse. Stadiul P_2D_2 al bolii SIDA, în care infecţiile oportuniste survin frecvent, constituie un factor major de risc pentru îmbolnăvire.

Fig. 9.28. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Aspect histologic. Chist matur (5-8 mm diametru), cu 8 sporozoizi pleiomorfici intrachistici. Prin colapsul chistului matur se eliberează cei 8 trofozoizi, care infestează restul alveolelor.

Factorul vârstă este extrem de semnificativ, boala evoluând cu precădere la sugarul din primul trimestru de viaţă sau la orice vârstă la bolnavii cu imunitate celulară sever deprimată.

În antecedentele unor bolnavi s-au raportat cure prelungite de prednison.

Scăderea numărului limfocitelor CD_4^+ sub 1.500/mm^3 sub vârsta de 1 an sau sub 200/mm^3 sub vârsta de 6 ani reprezintă importante elemente de risc pentru bolnavii infectaţi HIV.

Stările de malnutriţie avansată au imunitatea umorală intactă, în schimb suferă de un deficit marcat al imunităţii celulare (limfocite T). Se cunoaşte interacţiunea malnutriţie-infecţie, mai ales dacă ne referim la infecţiile cu germeni oportunişti (*Pneumocystis carinii* fiind inclus în această categorie). Reactivitatea imună a sugarilor atrepsici este comparabilă cu cea din stările de imunodeficienţă primară. Cel mai precoce semn de deprimare a sistemului imun este pierderea funcţiilor specializate ale limfocitelor T. Recunoaşterea imunodeficienţei celulare la sugarul cu malnutriţie recomandă ca această categorie de copii să fie constant suspectată de infecţii oportuniste şi să fie supravegheată activ în acest sens.

Copiii cu hipogamaglobulinemie congenitală au intactă funcţia limfocitelor T. Pentru limitarea efectelor contaminării macroorganismului cu *Pneumocystis carinii*, anticorpii specifici au un rol bine definit. Activitatea normală a limfocitelor T nu pare suficientă pentru a preveni îmbolnăvirea; astfel, defectele congenitale ale imunităţii umorale se constituie ca factori de risc pentru această afecţiune. Infecţia cu CMV pare să reprezinte un alt factor favorizant pentru îmbolnăvire.

Copii care fac boala cumulează de obicei 2-3 factori de risc (vârsta mică, prematuritate, malnutriţie, plurispitalizare, infecţie HIV simptomatică).

Manifestările clinice. Debutul bolii este insidios şi el „scapă" dacă sugarii spitalizaţi cronic nu sunt examinaţi riguros. Copilul rămâne afebril, cu curba ponderală plată, având un aspect „puţin înfloritor". Treptat, se instalează tuse, la început total necaracteristică, neînsoţită de modificări auscultatorii, care trădează afectarea căilor respiratorii inferioare. Curând, tusea este secondată de tahipnee, semn deosebit de important dacă este interpretat corespunzător. Tahipneea este progresivă şi permanentă, uneori evoluează extrem de rapid, în câteva ore.

În perioada de stare a bolii tabloul clinic este complet, dar, dacă este diagnosticat în această fază, supravieţuirea bolnavului nu mai este sigură.

Anamneza evidenţiază prematuritate şi plurispitalizare; sugarul are vârsta de 2-3 luni, este afebril, cu starea generală variabil influenţată. Tuşeşte spastic foarte frecvent, iar tahipneea este de ordinul 80-100 inspiraţii/minut. Se asociază cianoza perioronazală apoi generalizată, care iniţial se ameliorează sub oxigen (oxigenodependentă), însă ulterior nu mai este influenţată. Nuanţa cianozei este particulară, „ca ardezia". Copilul prezintă tot complexul de simptome care trădează blocul alveolo-capilar (bătăi ale aripilor nasului, tiraj supra- şi infrasternal, geamăt, spută aerată care se scurge din nas şi gură). Tabloul grav de insuficienţă respiratorie este într-un contrast remarcabil cu semnele fizice pulmonare (sărace). Focarele de bronhoalveolită interceptate auscultator, ca şi febra, pot fi interpretate ca suprainfecţie bacteriană asociată. Durata totală a bolii este de 2-6 săptămâni, cu o medie de 3 săptămâni. Dacă medicaţia specifică se administrează doar în faza de insuficienţă respiratorie constituită, efectul terapeutic favorabil nu poate fi obţinut.

Complicaţii. Cele mai frecvente complicaţii sunt accidentele mecanice (pneumotorax şi pneumomediastin), care survin chiar dacă sugarii nu au fost asistaţi respirator cu aparate de ventilaţie cu presiune pozitivă. Suprainfecţia bacteriană este o probabilitate plauzibilă pentru un sugar plurispitalizat cu imunitatea compromisă, dar demonstrarea ei *intra vitam* este problematică.

Examene de laborator. Modificările radiologice sunt sugestive pentru diagnostic. Primele opacităţi sunt situate perihilar şi au tendinţa să evolueze spre periferia câmpurilor pulmonare. La început, zonele periferice sunt emfizematoase. Ambii plămâni sunt afectaţi; nu se remarcă leziuni unilaterale (fig 9.29).

Iniţial a fost descris un desen fin granular, comparabil cu imaginea bolii membranelor hialine la nou născut. În cursul evoluţiei apar numeroase zone de infiltraţie granulară, diseminate pe ambele câmpuri pulmonare. Baza anatomică a acestor microopacităţi este reprezentată de infiltrat interstiţial, exsudat alveolar parazitar şi alveole atelectaziate (fig 9.30.).

Există şi zone localizate de emfizem, care pot evolua spre suprafeţe mai mari hipertransparente (câţiva mm diametru), dând plămânului un aspect reticular. S-a descris chiar un emfizem „în halou", care înconjoară circular mici zone condensate. Când tulburările de ventilaţie au devenit foarte grave, plămânul este hipoaerat şi se descrie aspectul de „geam mat". Bronhograma aeriană se detaşează net pe acest fond de opacitate difuză de intensitate subcostală.

Nu există limfadenopatii şi nici recăderi radiologice după vindecare. Remisiunea radiologică este paralelă cu cea clinică şi constă în revenirea la normal a imaginilor pulmonare.

Emfizemul interstiţial survine ca o complicaţie, fiind urmat de pneumotorax şi pneumomediastin, care adaugă o componentă restrictivă insuficienţei respiratorii prin bloc alveolo-capilar şi întunecă mult prognosticul bolnavului.

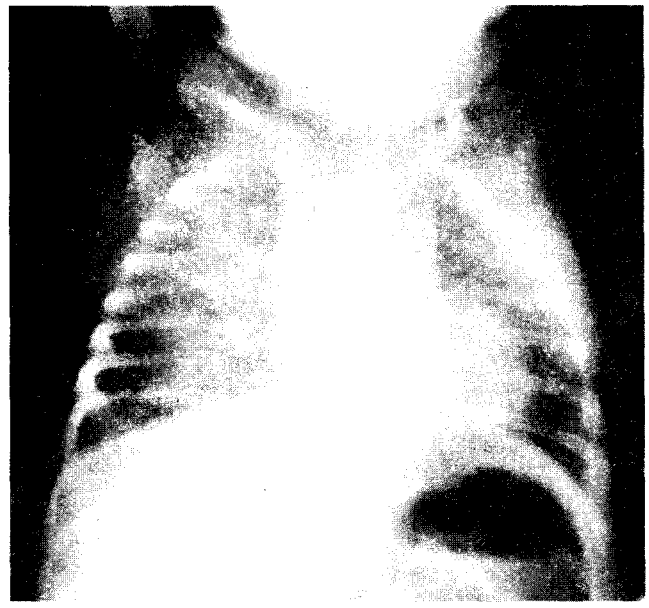


Fig. 9.29. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Aspect radiologic. Microopacităţi situate perihilar, cu tendinţă la evoluţie către periferie. Zonele periferice ale câmpurilor pulmonare sunt emfizematoase. Leziunile sunt bilaterale. Sugar de 3 luni, distrofic gr. II-III, plurispitalizat, HIV negativ.

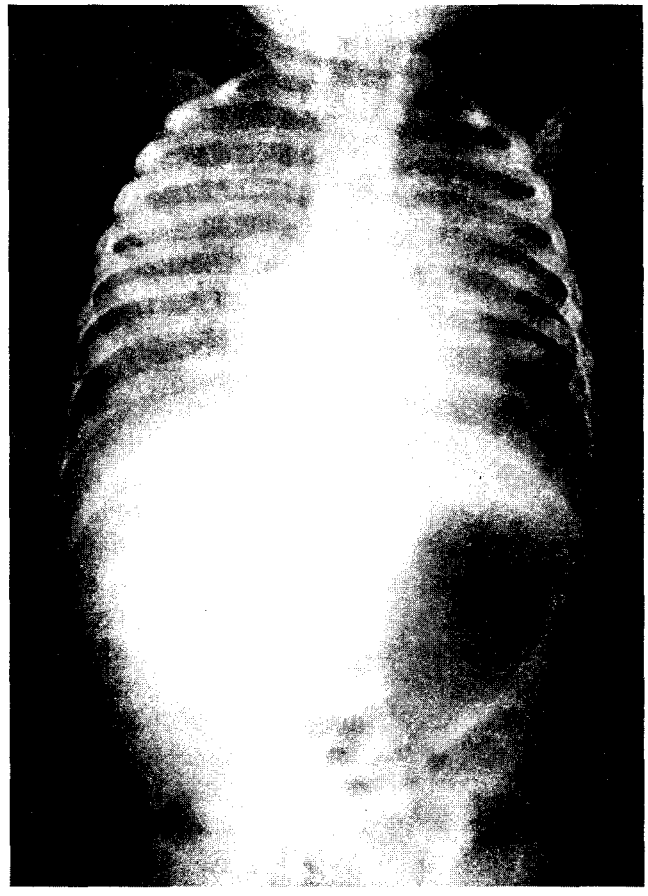


Fig. 9.30. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*, aspect radiologic. Opacităţi micronodulare care cuprind întreg câmpul pulmonar, sugerând aspectul de „geam mat". Bronhogramă aeriană.

Cel mai frecvent, regiunea apicală a lobului superior stâng rămâne demnă de orice leziune. Modificările radiologice sunt paralele cu evoluţia clinică în 70% dintre cazuri.

Modificările radiologice mixte (intestiţiale şi alveolar parenchimatoase) pun probleme de diagnostic diferenţial cu tuberculoza miliară, bronşiolita, aspectul pulmonar al insuficienţei cardiace la sugar (diagnosticul este uneori imposibil, dacă dispunem numai de semiologia radiologică). Histiocitoza X are, de asemenea, aspect radiologic virtual superpozabil cu pneumonia cu *Pneumocystis carinii*; şi pneumonia interstiţială limfocitară sau hiperplazia pulmonară limfoidă din SIDA pot avea imagini similare.

Hemograma nu evidenţiază modificări, cu excepţia unei eozinofilii de 20-30-40%, care nu este constantă (nu există monocitoză sau pleiocitoză). Hipercalcemia (12-15 mg/dl) pare a fi secundară acidozei metabolice şi a fost considerată o manifestare specifică pentru această boală. Dozarea gazelor sanguine evidenţiază hipoxie, hipercabie şi acidoză metabolică (PaO_2 < 60 mmHg, $PaCO_2$ > 50 mmHg, pH sanguin < 7,3). ECG demonstrează supraîncărcarea ventriculului drept. Creşterea nivelului seric al dehidrogenazei lactice (LDH) peste 500 UI/l constituie, de asemenea, un element de diagnostic pozitiv.

Diagnosticul etiologic de certitudine se poate susţine numai prin demonstrarea *intra vitam* a parazitului în alveolele pulmonare. Au fost imaginate o multitudine de tehnici (toate din categoria celor etichetate ca invazive), care permit această vizualizare. Ne referim la biopsia pulmonară deschisă, aspiraţia pe ac prin puncţie transtoracică percutană, biopsie transbronhoscopică, periaj bronşic, aspirat traheal sau laringotraheal. S-a speculat ideea că sugarii înghit sputa şi s-a căutat parazitul în lichidul de spălătură gastrică (specificitatea metodei este modestă, dar tehnica nu este invazivă). Preparatele astfel obţinute se colorează diferenţiat pentru evidenţierea formelor vegetative (coloraţia May-Grünwald-Giemsa) sau a chisturilor (pereţii se colorează specific în coloraţia Gram-Weigert, cu anilină fenicată). Cea mai utilizată tehnică în ţara noastră este cercetarea secreţiei laringotraheale şi colorarea lamelor prin cele două tehnici. Parazitul mai poate fi identificat prin tehnici de imunofluorescenţă sau cu o coloraţie mai modernă, GMS (*Gomori methenamine silver nitrate*).

Trofozoidul (forma vegetativă) se colorează cu May-Grünwald-Giemsa şi este o formaţiune ovalară, rotundă sau piriformă, delimitată de o membrană fină, în interiorul căreia se găseşte o masă mucoidă care este parazitul însuşi, unicelular. Formele tinere au 1,2-2 μ, pe când formele adulte au 5 μ. Microscopia electronică a dovedit existenţa a numeroase expansiuni tubulare la nivelul membranei parazitului.

Forma de prechist are 2 sau mai mulţi nuclei, în timp ce forma chistică este rotundă, are dimensiuni de 8 μ, marginile refringente şi 8 corpi intrachistici net evidenţiaţi prin coloraţia Giemsa, care nu impregnează însă şi peretele chistic. Pentru colorarea pereţilor chisturilor se poate utliza coloraţia argentică Gömori-Grocott sau mai bine cunoscuta coloraţie Gram-Weigert (pereţii chisturilor sunt vizibili coloraţi în violet-negricios). Prin examene serologice se pot pune în evidenţă anticorpi anti-pneumocystis cu valoare de diagnostic, dar rolul lor protector nu a putut fi demonstrat.

Anatomie patologică. Aspectul macroscopic al pulmonilor permite suspiciunea etiologiei pneumoniei. Plămânii sunt de culoare roşie-violacee, cu consistenţa omogenă, crescută, având culoarea şi densitatea parenchimului hepatic. Nu există crepitaţii şi proba docimaziei este pozitivă. Nu există secreţii la exprimarea organului, ci numai o cantitate de sânge din care se pot recolta amprente ce se fixează în alcool metilic sau Carnoy, după care se colorează standard şi examinează la imersie. Alături de leziuni tipice există zone de bronhoalveolită sugerând suprainfecţia bacteriană.

Examenul histopatologic al plămânilor evidenţiază infiltrat limfo-monocitar şi plasmocitar la nivelul interstiţiului, care este mult îngroşat şi edematiat.

Alveolele sunt „colmatate" de o substanţă PAS pozitivă, cu aspect de „fagure". Coloraţia argentică demonstrează că acest exsudat alveolar cu structură areolară este alcătuit din paraziţi, celule alveolare, macrofage alveolare şi detritusuri celulare (fig. 9.31.). În unele alveole se pot evidenţia membrane hialine. Îngroşarea interstiţiului colabează alveolele care devin atelectatice. S-a mai notat asocierea cu celule cu incluzii tipice pentru CMV (boala incluziilor citomegalice).

Evoluţie. Dacă bolnavul nu primeşte tratament specific în timp util, evoluţia este invariabil fatală. Pe loturile de copii care au primit tratament specific, dar care a fost instituit tardiv, mortalitatea se menţine mare (30-50%).

Există cazuri atipice, care evoluează ca moarte subită la sugari aparent sănătoşi şi forme silenţioase clinic, detectabile doar radiologic şi prin RFC. Foarte caracteristică pentru bolnavul infectat HIV este marea tendinţă la recidivă a bolii. Este greu de stabilit dacă este vorba de o infestare primitivă sau de reactivarea uneia latente.

Tratament. Tratamentul antiparazitar în infestarea cu *Pneumocystis* recurge la două medicamente considerate a avea acţiune specifică.

Pentamidina isothionat este un chimioterapic din grupa diamidinelor, având toxicitate mai redusă decât restul membrilor grupului şi fiind mai uşor de administrat. Are acţiune toxică asupra unui număr mare de protozoare, printre care şi *Pneumocystis carinii*. Se acceptă că posedă şi acţiune secundară fungicidă. Administrată parenteral, se absoarbe bine în circulaţie (se recomandă numai calea i.m., cea i.v. fiind grevată de efecte adverse inacceptabile). Dintre efectele adverse ale pentamidinei se citează afectarea funcţiei renale (23%), anomalii ale funcţiei

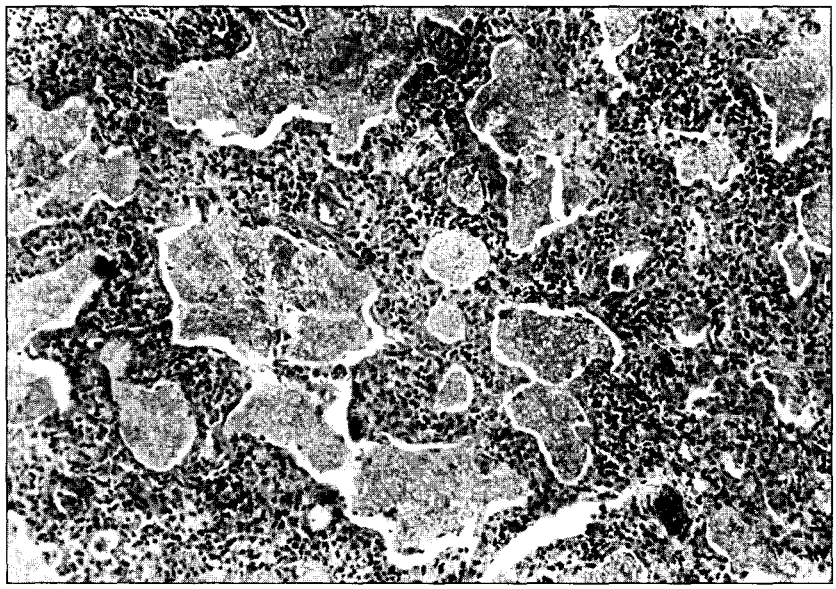


Fig. 9.31. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii,* aspect histologic. Infiltrat limfomonocitar şi plasmocitar la nivelul interstiţiului, care este mult îngroşat şi edematiat. Alveolele sunt „colmatate" cu o substanţă PAS pozitivă, cu aspect de „fagure". Exsudatul alveolar cu structură areolară este alcătuit din paraziţi, celulele alveolare, macrofage etc.

hepatice (9%), hipoglicemie (6%), tulburări hematologice (4,2%), rash cutanat (1,5%), hipocalcemie (1,2%), reacţie locală la sediul injecţiilor (18%). După administrarea sa intravenoasă, apare imediat hipotensiune arterială severă, care ar putea fi ameninţătoare de viaţă.

Doza recomandată este de 3-4 mg/kg/zi, în administrare zilnică unică, intramuscular. Durata tratamentului este de 10-14 zile iar doza totală nu trebuie să depăşească 56 mg/kg/cură. Unii autori recomandă, la sfârşitul intervalului, administrarea în zile alternative, preparatul rămânând fixat în ţesuturi (ficat şi rinichi) o perioadă lungă de timp (luni), ceea ce îl recomandă pentru acţiuni profilactice.

Primele semne de ameliorare se aşteaptă după 4-6 zile de la prima administrare. Dacă se reuşeşte administrarea medicamentului timp de 9 zile consecutiv, se poate spera la vindecare în procent de 63%.

În concluzie, tratamentele scurte sau administrate tardiv nu au efectul scontat. Modul de acţiune a pentamidinei este cel de inhibare a dihidrofolat reductazei.

Atunci când s-a descoperit această acţiune specifică, s-a recomandat ca tratament alternativ cotrimoxazolul, medicament compus din sulfametoxazol (SMZ) (care inhibă în mod competitiv transformarea acidului paraaminobenzoic în dihidrofolat) şi trimethoprim (TMP) (care inhibă dihidrofolat reductaza, enzimă care reduce acidul dihidrofolic în acid tetrahidrofolic). Medicamentul afectează astfel sinteza purinelor. Raportul convenţional al acestor două componente cu acţiune sinergică este de 5/1 pentru SMZ/TMP. Preparatul este livrat sub diferite denumiri comerciale (Biseptol, Septrin, Sumetrolim) şi se găseşte sub 3 forme medicamentoase, şi anume: tablete de 480 mg conţinând 400 mg SMZ şi 80 mg TMP, suspensie orală de uz pediatric care conţine 200 mg SMZ şi 40 mg TMP pentru 5 ml (o linguriţă) şi un produs pentru administrare i.v., care conţine 40 mg SMZ şi 80 mg TMP pentru 5 ml. Doza antiparazitară este mai mare decât doza convenţională, fiind recomandate 75-100 mg/kg/zi SMZ sau 15-20 mg/kg/zi TMP. Se preferă 4 doze pe zi. Durata curei de tratament este de 10-14 zile. Medicamentul poate induce deficienţă de acid folic şi poate avea ca efecte adverse megaloblastoză, leucopenie, trombocitopenie. 75% dintre efectele adverse sunt de natură dermatologică. Se mai descriu greţuri, vărsături, glosite, cefalee. Administrat în forme uşoare sau medii de boală, asigură vindecare în 77% dintre cazuri.

Studii comparative asupra efectelor terapeutice ale celor două medicamente nu au arătat superioritatea evidentă a nici unuia dintre ele, dar efectele adverse ale pentamidinei sunt mai severe. Formele cu administrare orală pot avea absorbţie digestivă variabilă, de aceea este mai sigur ca în primele zile să se administreze o doză de încărcare (se suplimentează doza cu 1/4).

Asocierea tratamentului antibiotic (oxacilină 100 mg/kg/zi + gentamicină 5-6 mg/kg/zi) se impune, suprainfecţiile fiind adesea posibile. Rezultatul favorabil se instalează după un interval de latenţă.

Rezultate favorabile asupra ritmului respirator se aşteaptă la 7-10 zile, creşterea PaO_2 după 8-9 zile, ameliorări radiologice după 9-12 zile. Dacă în primele 8 zile de tratament nu s-a obţinut nici un efect terapeutic,

autorii recomandă înlocuirea medicamentului cu cel alternativ. Rezultate superioare se obţin dacă se recurge la administrarea parenterală.

Tratamentul bolii se completează cu tratament suportiv (PEV pentru rehidratare, alimentaţie parenterală sau reechilibrare acido-bazică). Oxigenoterapia aduce beneficii în fazele iniţiale, dar este fără efect în formele de gravitate extremă, când copilul rămâne cianozat chiar sub izoletă.

Vindecarea se declară când bolnavul revine la frecvenţa respiratorie normală, gazele sanguine se normalizează şi apare rezoluţie radiologică. Vindecarea se produce lent, într-un interval de 2-8 săptămâni.

Nu există date în literatură care să ateste efectul favorabil al administrării de gama globulină i.v., dar bazându-ne pe recomandările teoretice şi deficienţele de apărare umorală a bolnavilor, utilizând acest adjuvant terapeutic, se poate spera la un efect terapeutic remarcabil.

Particularităţi terapeutice la bolnavii cu SIDA

Durata tratamentului este de 21 zile şi se face cu cele 2 medicamente amintite, cotrimoxazolul şi pentamidina. Intră în discuţie asocierea de glucocorticoizi, care reduc reacţia inflamatorie şi cresc şansele de supravieţuire.

S-au mai propus aerosoli cu surfactant, deoarece s-a demonstrat că în această infecţie oportunistă există deficit de surfactant şi astfel se explică tendinţa de colabare a alveolelor.

La un număr de limfocite CD_4^+ sub 200/mm^3 pentru copilul peste 6 ani, riscul recăderii este foarte mare, de aceea se impune profilaxia infecţiei cu *Pneumocystis carinii*. Valorile de risc diferă în funcţie de vârstă (1500/mm^3 sub 1 an, 750/mm^3 între 1-2 ani, 500/mm^3 între 1-6 ani).

Cel mai folosit medicament pentru profilaxie este cotrimoxazolul, în doză de 150 mg/m^2, oral, în două doze, 3 zile succesiv/săptămână sau în zile alternative. Unii autori optează pentru administrarea medicamentului sub formă de aerosoli.

Tot sub formă de aerosoli se administrează pentamidina (300 mg/m^2) sau, ca alternativă recomandată bolnavilor care nu tolerează aerosoli cu pentamidină, 4 mg/kg/doză, administrată i.v. la 2-4 săptămâni.

Sunt consideraţi a avea risc de infecţie în primele 6 luni sugarii născuţi din mame HIV pozitive.

Există şi alte medicamente noi, cum sunt trimetrexat (i.v.), piritrexim (oral) sau asocierea între trimetrexat + dapson. Cele mai noi medicamente sunt DFMO (difluormetil ornitina) şi Disulon (dapson + protoxalt de fier). Eficacitatea profilaxiei scade incidenţa îmbolnăvirii de la 70% la 42% dintre bolnavii infectaţi HIV, aflaţi în stadiul P_2D_2.

ASTMUL BRONŞIC

Definiţie: Astmul bronşic este o boală pulmonară cronică caracterizată prin obstrucţia variabilă şi reversibilă a căilor respiratorii, inflamaţia căilor respiratorii şi hiperreactivitate bronşică. Factorul patogenic central îl reprezintă inflamaţia cronică a căilor aeriene care determină, la indivizii susceptibili, episoade recurente de wheezing şi tuse, în special nocturnă, acestea fiind asociate cu obstrucţie difuză a căilor aeriene, care este adesea reversibilă spontan sau cu tratament.

Epidemiologie. Astmul bronşic este cea mai frecventă boală cronică a copilului, având o prevalenţă de 10-15%, cu importante variaţii între diferite zone ale lumii. Aproximativ 60% dintre bolnavii astmatici sunt diagnosticaţi în copilărie. Statistici recente (din anul 2001) arată că aproximativ 5 milioane de copii din SUA suferă de astm bronşic, care determină peste 3 milioane de vizite medicale pe an, peste un milion de prezentări la serviciile de urgenţă anual şi cca 170.000 spitalizări/an. Se estimează că morbiditatea şi mortalitatea prin astm bronşic sunt în creştere. În România, 7-10% dintre copii suferă de astm bronşic, dar boala este subdiagnosticată. Se estimează că în Europa 15-33% dintre copii prezintă câteva episoade de wheezing în primii cinci ani de viaţă. Un procent important dintre sugarii cu wheezing au predispoziţie la astm bronşic, atestată prin valori crescute ale IgE şi răspuns pozitiv la testele cutanate la aeroalergeni. Către vârsta de 6-9 ani, riscul creşte, în special dacă există istoric de astm la mamă şi/sau de eczemă în primul an de viaţă.

Genetica astmului bronşic. Susceptibilitatea la astm bronşic este condiţionată genetic. O serie de parametri, componenţi ai fenotipului astmatic, cum sunt nivelele serice ale IgE total şi IgE specifice, răspunsul la teste cutanate cu pneumoalergeni, nivelul eozinofilelor în sânge, hiperreactivitatea bronşică (HRB) la testul de provocare cu metilcolină sau histamină, au determinare genetică şi sunt utilizaţi pentru diagnostic. Studii genetice recente au făcut posibilă întocmirea hărţii genelor responsabile de alergie şi astm (tabel 9.11.).

Se observă că o anume manifestare componentă a fenotipului astmatic este condiţionată de gene care sunt localizate pe mai mulţi cromozomi diferiţi, iar pe acelaşi cromozom, dar în locusuri diferite, sunt localizate gene care controlează comportamente diferite. Acest *poliformism genetic* (tabel 9.12.) accentuat, influenţat în mare măsură de apartenenţa rasială, corespunde unui larg spectru de manifestări clinice şi biologice. Studii genetice suplimentare au demonstrat o importantă relaţie între polimorfismul genetic menţionat şi patogenia astmului bronşic. Astfel, au fost descrise gene care reglează răspunsul imun, cum sunt cele care induc sinteza de IgE sau controlează activitatea musculaturii bronşice. Controlul receptorului pentru interleukina$_{12}$ (IL_{12}) este codificat de gene de pe cromozomul 1(p), controlul producerii limfocitelor CD_{28} se află pe cromozomul (2 q). Aceste limfocite au rol în reglarea nivelului seric al Ig E. Anticorpii care blochează CD_{28} pot inhiba sinteza de IgE. Grupul de citokine controlate de cromozomul 5 (q) are

Tabel 9.11. Localizarea pe cromozomi a genelor care controlează comportamentul (fenotipul) astmatic/alergic. (După Deborah Meyers, 1999)

Cromozomul		Comportamentul (fenotipul)
1	p32	Astm
	q44	HRB
2	p11	HRB
	q33	Astm
3	p22-p23	Astm HRB
	p11-p14	HRB
	q26	HRB
5	p15	Hiper IgE
	q31-q33	Astm Hiper IgE HRB
6	p21-p22	Astm Hiper IgE Hipereozinofilie Atopie
7	p15	Hiper IgE Hipereozinofilie HRB
9	p22	HRB
10	p12	Astm
11	q12-q23	Astm Hipereozinofilie Test cutanat pozitiv
12	q21-q24	Astm Hiper IgE
13	q12-q14	Atopie HRB
	q31	Atopie
	q22-q24	Atopie
17	q11-q12	Hiper IgE
	q23	Astm
19	q13	Astm
20	p13	Astm
21	q22	Astm HRB

HRB = hiperreactivitate bronşică

rol important în comportamentul atopic; astfel, interleukina IL_4 este componentul cheie în inducţia de IgE. Legarea IL_4 de receptorul său (IL_4-R), controlat de gena de pe cromozomul 16 (p), este primul semnal pentru producerea de IgE după expunerea la alergene. Tot gene localizate pe cromozomul 5 controlează şi receptorii adrenergici β-2, ţinte pentru medicaţia bronhodilatatoare (medicamente β-2 agoniste). A fost demonstrat un polimorfism funcţional al receptorilor β-2 adrenergici, care explică diferitele grade de severitate a astmului, astmul corticosteroid dependent sau cel cu simptome nocturne.

Patogenie. Obstrucţia bronşică, responsabilă de manifestările clinice ale astmului, se datoreşte unui proces complex în care sunt implicate trei categorii de factori şi anume:

1. Inflamaţia, caracterizată prin edem al peretului şi creşterea secreţiilor mucoase în lumenul bronşic;
2. Spasmul musculaturii netede a bronşiilor;
3. Hiperreactivitatea bronşică, la un număr variat de stimuli (caracter înnăscut, determinat genetic).

Declanşarea crizei acute de astm este sub influenţa unor stimuli foarte diferiţi, cum ar fi infecţiile, alergenii respiratori, substanţe iritante şi poluante, substanţe chimice (medicamente), efort fizic, emoţii. Se poate deduce că astmul alergic reprezintă numai o parte dintre cazuri, în timp ce astmul declanşat de infecţii cumulează un număr apreciabil de cazuri la copil. Indiferent de stimuli (infecţie, alergeni) fenomenele se desfăşoară după o anumită secvenţă şi conduc la aceleaşi evenimente fiziopatologice pentru copilul cu teren atopic.

Primul eveniment *„trigger"* este reprezentat de eliberarea de mediatori chimici ai inflamaţiei din mastocite, macrofage şi celulele epiteliale. Aceste substanţe activează şi direcţionează migrarea infiltratului inflamator reprezentat de eozinofile, neutrofile şi limfocite.

Mediatorii eliberaţi din mastocite sunt: histamină, leucotriene, prostanglandine, bradikinină, factori activatori ai plachetelor. În afară de acestea intervin şi *neuropeptidele* reprezentate de substanţa P, neurokinina A, CGRP

Tabel 9.12. Controlul genetic al unor factori implicaţi în patogenia astmului bronşic. (După Deborah Meyers, 1999)

Localizare pe cromozom	Gena	Funcţie patogenică
1p 31	IL 12 receptor	Receptori pentru citokine
2q 33	CD 28	Proliferarea limfocitelor T
5q 23-q 31	IL 3-5, 9, 13 Beta-2 AR GRL	Proliferarea limfocitelor B şi mastocitelor Receptori beta 2 adrenergici Receptori pentru glucocorticoizi
6p 21-p 22	HLA TNF	Prezentarea antigenului Mediază răspunsul inflamator
11q 13	FcRi	Receptori cu mare afinitate pentru IgE
12q 23	IFN gama	Inhibă activitatea IL_4
16 p	IL 4-R	Induce sinteza IgE prin IL_4

IL = interleukină, beta-2 AR = receptori beta-2 adrenergici, GRL = receptori pentru glucocorticoizi; HLA = antigen de histocompatibilitate; TNF = factor de necroză tumorală; FcRi = receptori de înaltă afinitate pentru IgE; IFN gama = interferon gama, IL 4-R = receptor pentru interleukina 4.

(*calcitonin gene related peptid*). Două dintre aceste substanţe merită să fie tratate mai amănunţit.

Histamina de la nivelul căilor aeriene inferioare provine exclusiv din degranularea mastocitelor, care sunt situate atât în alveole cât şi în bronhii, la nivelul epiteliului (nu în submucoasă). Atât creşterea permeabilităţii vasculare cât şi bronhoconstricţia sunt mediate prin intermediul receptorilor H_1. Cu toate acestea, blocarea receptorilor H_1 cu medicamente antihistaminice nu ameliorează manifestările astmatice.

Leucotrienele sunt produse de metabolism al acidului arahidonic, obţinute pe calea 5 lipooxigenazei. Leucotrienele iniţiază activarea limfocitelor şi leucocitelor, cu eliberarea de mediatori chimici ai inflamaţiei. Leucotrienele apar sub acţiunea unui grup de enzime – 5 lipooxigenază, care se găseşte numai în celulele seriei mieloide (polimorfonucleare, mastocite, eozinofile şi bazofile). Primul compus este leucotriena A_4, care se transformă în LTB_4, mediator al inflamaţiei. Ulterior, apar în cascadă leucotrienele C_4, D_4-E_4, mediatori ai reacţiei alergice. Leucotriena D_4 are efect bronhoconstrictor de 1000 de ori mai puternic decât histamina, prostanoizii sau PAF (*plateled activated factor*). Pacienţii astmatici au o hiperreactivitate la efectul brohoconstrictor al cisteinil-leucotrienelor, în special LTE_4. Cisteinil-leucotrienele intervin, de asemenea, în remodelarea căilor aeriene din astm, producând hiperplazia musculaturii netede şi a epiteliului bronşic şi exercită un important efect chemotactic pentru eozinofile.

Inflamaţia este considerată evenimentul esenţial în patogenia astmului, fiind implicată atât în obstrucţia lumenului bronşic cât şi în accentuarea hiperreactivităţii.

Primum movens pare a fi alterarea permeabilităţii microvasculare, care explică atât edemul (între stratul muscular şi mucoasă) cât şi creşterea volumului secreţiilor bronşice. Edemul poate fi „rezolvat" prin intervenţia a doi factori, şi anume: *clearance-ul* limfatic (care acţionează foarte lent) şi secreţia epitelială înspre lumen, prin transportul paracelular al lichidului de edem dintre celulele epiteliale din submucoasă către lumenul bronşic. Acest transport se declanşează după câteva secunde şi constituie factorul major de obstrucţie din astm. Drenarea acestui lichid bogat în proteine spre lumenul bronşic trebuie considerată ca făcând parte dintre mecanismele de apărare ale organismului. Concomitent este stimulată şi secreţia de mucus, prin antrenarea în acest proces a glandelor submucoase peribronşice. Edemul tulbură integritatea epiteliului bronşic, ceea ce conduce la creşterea permeabilităţii şi sensibilităţii acestuia la substanţe iritante, alergeni inhalatori şi mediatori chimici ai inflamaţiei. Transsudarea de lichid şi creşterea volumului secreţiilor din lumen reduc activitatea *clearance*-ului mucociliar.

Bronhoconstricţia. Spasmul bronşic este un alt element caracteristic crizei de astm şi este responsabil de o parte din manifestările clinice ale bolii. Se dezvoltă brusc sau mai lent, cedează parţial sau total sub acţiunea tratamentului.

Căile aeriene inferioare sunt inervate predominant parasimpatic şi eliberarea de acetilcholină are efect bronhoconstrictor, asociat cu creşterea secreţiei de mucus. Efectele parasimpatice sunt mediate prin receptori de tip muscarinic şi pot fi blocate de atropină.

Ceea ce se ştie mai puţin este că nu a fost demonstrată prezenţa de fibre nervoase simpatice la nivelul musculaturii netede a bronhiilor. Apariţia efectului bronhospastic la bolnavii astmatici trataţi cu medicamente β-blocante (propanolol) sugerează existenţa receptorilor simpatici. Receptorii β_2 adrenergici aflaţi la nivelul muşchilor netezi ai bronhiilor, la nivelul epiteliului şi glandelor mucoase sunt stimulaţi în condiţii fiziologice pe cale umorală.

Recent, s-a demonstrat că, pe lângă controlul clasic neurovegetativ al musculaturii netede a bronhiilor (colinergic şi adrenergic), există un al treilea component foarte important pentru înţelegerea patogeniei astmului. Neurotransmiţătorii acestui al treilea sistem sunt peptidele VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*), care exercită un puternic efect relaxant asupra musculaturii netede bronşice. Se pare că VIP coexistă cu acetilcholina la nivelul nervului vag, eliberându-se concomitent cu aceasta şi modelându-i efectul. Răspunsul bronhiei la acest peptid diferă după dimensiunea acesteia, fiind minim la nivelul bronhiolelor. VIP este extrem de sensibil la scindare sub efectul enzimelor. Procesul inflamator care însoţeşte astmul fragmentează VIP şi îi diminuă efectul, rămânând activ efectul cholinergic (bronhoconstrictiv). Există şi alte peptide cu acţiuni asemănătoare, cum ar fi CGRP.

Reglarea tonusului musculaturii bronşice se face atât pe cale nervoasă (parasimpatică), cât şi umorală (simpatică), iar efectul bronhodilatator se obţine prin medicamente (atropină sau agonişti β_2 adrenergici). Medicamentele bronhodilatatoare acţionează prin intermediul SN vegetativ.

Hiperreactivitatea căilor aeriene inferioare. Caracteristica dominantă a astmului constă în aceea că există un răspuns bronhoconstrictor exagerat la agenţi fizici, chimici, alergici sau farmacologici. Această anomalie fundamentală este determinată genetic şi este prezentă de la naştere. Dacă unul dintre părinţi are astm, riscul copilului este de 15-20%, iar dacă ambii părinţi au astm, acest risc este majorat la 50%.

Cu cât incidenţa astmului este mai mare în familia copilului, cu cât creşte riscul acestuia pentru această îmbolnăvire. Dacă IgE seric > 1 immU (*immunizing unit*) de la naştere până la 6 luni, copilul are risc foarte ridicat pentru apariţia astmului şi atopiei. Alimentarea la sân se pare că scade acest risc! Expunerea la fumatul pasiv joacă un rol important în expresia clinică a astmului precoce, la copiii cu risc determinat genetic. Este prudent să fie evitată expunerea la antigene şi la poluanţi. Se acceptă chiar că există o variantă dobândită

a hiperreactivităţii bronşice (care explică astmul ocupaţional al adulţilor).

Hiperreactivitatea bronşică poate fi măsurată în laborator evaluând efectul administrării de histamină sau metacholină (vezi „Probe funcţionale respiratorii").

Fiziopatologia crizei de astm

Primul „eveniment fiziopatologic" este reducerea lumenului bronşic (bronhii mici şi bronşiole) prin edem inflamator al mucoasei şi hipersecreţie de mucus, precum şi prin bronhospasm. Tulburarea ieşirii aerului din plămân are ca efect creşterea capacităţii reziduale funcţionale şi hiperinflaţia. Pătrunderea aerului la nivelul plămânilor în inspir este posibilă prin punerea în funcţie a muşchilor respiratori accesorii, dar expirul rămâne penibil. Consecinţa alterării raportului ventilaţie/perfuzie este apariţia hipoxemiei iar în stadii tardive a hipercarbiei, atunci când distensia peretului toracic şi ineficienţa musculaturii respiratorii sunt rezultatul oboselii musculare. În acest stadiu, hipercarbia şi acidoza se instalează rapid, fiind caracteristici metabolice ale stării de rău astmatic. Sunt rezultatul hipoxemiei, creşterii activităţii musculare, a metabolismului celular anaerob, sursă de acid lactic. Creşterea presiunii pleurale negative favorizează apariţia pulsului paradoxal. Acidoza progresivă şi ineficienţa măsurilor terapeutice conduc la colaps circulator şi moarte. Creşterea rezistenţelor vasculare pulmonare (hipoxemie, hiperinflaţie) precipită insuficienţa cardiacă.

Manifestările clinice ale astmului bronşic la copil sunt de o extremă varietate, atât ca tablou cât şi ca severitate.

În momentul prezentării la medic, trebuie obţinute date anamnestice referitoare la caracterul familial al îmbolnăvirii, repetabilitatea şi frecvenţa crizelor (mai des decât o dată pe lună se consideră crize frecvente), numărul absenţelor şcolare, dacă crizele de astm sunt atât de severe încât interferă activitatea copilului (somn, joacă, efort fizic), influenţarea dezvoltării fizice precum şi impactul psihologic al bolii asupra bolnavului şi familiei. Criteriul repetabilităţii crizelor şi evoluţia lor favorabilă sub tratament bronhodilatator sunt esenţiale pentru susţinerea diagnosticului.

Examenul fizic poate evidenţia rinită, sinuzită sau polipi nazali (adesea asociaţi). Calitatea respiraţiei şi modificarea „în butoi" a cutiei toracice pot fi puse în evidenţă la inspecţie. Prezenţa *wheezing*-ului (sunet muzical, şuierător, predominent în expir, audibil mai bine în preajma bolnavului decât cu stetoscopul pe toracele copilului) pune semnătura bolii, dar nu trebuie interpretată ca semn de gravitate. Apariţia *wheezing*-ului în inspir, alături de diminuarea murmurului vezicular sunt semne de gravitate, ca şi apariţia pulsului paradoxal, asociat adesea cu contracţia concomitentă a muşchilor sterno-cleido-mastoidieni. Inspecţia bolnavului permite unui medic cu experienţă să aprecieze gravitatea episodului. În status asmaticus copilul este anxios, hiperdependent, cianotic, pronunţă numai propoziţii scurte (vorbire sacadată), este intens dispneic şi preferă să stea în şezut.

Forme clinice de astm

După manifestările clinice

Cough-variant asthma, este o formă clinică relativ recent individualizată de către autorii americani, care reprezintă 10% din totalul formelor de astm. Considerată o formă clinică uşoară, se manifestă ca tuse spastică, repetitivă, cu durată mai lungă de 4 săptămâni, neînsoţită de obicei de *wheezing*, care persistă şi după ce s-a exclus o cauză infecţioasă. Tusea răspunde favorabil la tratament antiastmatic (atenţiune, diagnosticul de bronşită cronică nu este „agreat" în pediatrie).

Astmul alergic este o variantă frecvent invocată dar, spre deosebire de adult, astmul alergic este mai puţin frecvent. În ciuda acestei afirmaţii, trebuie recunoscut că 75-85% dintre copiii cu astm pot prezenta teste alergice cutanate pozitive la pneumoalergeni. Acest procent supraestimează numărul pacienţilor pediatrici cu astm alergic. S-a demonstrat însă că severitatea astmului se corelează cu numărul testelor cutanate pozitive. Pentru susţinerea diagnosticului de astm alergic, anamneza trebuie să indice faptul că respectivele crize de astm sunt mai fecvente în anumite sezoane (anotimpul polenurilor) precum şi faptul că, concomitent, apare obstrucţie nazală (rinită alergică). În alte cazuri există o relaţie evidentă între apariţia crizei de astm, contactul cu păr de animale sau anumite încăperi sau obiecte (perne de puf). Testele alergologice cutanate pot obiectiva aceste presupuneri, dar un test cutanat pozitiv nu este egal cu diagnosticul de astm alergic.

Astmul bronşic are strânsă legătură cu terenul atopic, cu manifestările alergice în perioada de sugar (eczeme), cu nivelele serice crescute de IgE şi cu producţia de anticorpi IgE specifici la alergenele din mediu. S-a postulat că expunerea la alergenii din interiorul locuinţei are mai mare importanţă în declanşarea astmului infantil decât expunerea la cei din afara locuinţei. Hiperreactivitatea bronşică se corelează strâns cu nivelul seric al IgE.

Astmul la efort a fost descris iniţial la atleţii de performanţă de la Jocurile Olimpice (2,8-14% dintre sportivii de performanţă suferă de această tulburare). După un efort fizic susţinut de 3-8 minute, se instalează bronhospasm cu respiraţii scurte, sacadate. Se descriu două faze: una precoce (care durează 5-15 minute) şi una tardivă (care se instalează după 6-10 ore). Prevalenţa acestei forme clinice este de 70-90% la copiii astmatici cunoscuţi şi de 35-40% la persoanele atopice neastmatice.

Factorul declanşator al crizei este efortul fizic. A fost incriminată pierderea de căldură de la nivelul căilor aeriene superioare şi, mai recent, pierderea de apă de la nivelul căilor respiratorii în timpul efortului fizic. Prin

aceasta se realizează hiperosmolaritatea lichidului de la interfaţa epiteliu respirator–muşchi netezi, care stimulează degranularea mastocitelor, cu eliberarea de mediatori ai inflamaţiei: histamină şi metaboliţi ai acidului arahidonic. Se stimulează astfel terminaţiile vagale şi apare bronhospasm reflex. În toate cazurile, probele funcţionale respiratorii obiectivează hiperreactivitatea bronşică.

După gravitate

Pentru aprecierea corectă a evoluţiei, prognosticului şi tratamentului, crizele de astm se descriu după criteriul gravităţii (tabel 9.13.).

Clasificarea actuală a severităţii astmului bronşic, elaborată de *The National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) şi adoptată pe plan internaţional, utilizează două categorii de criterii: măsurarea obiectivă a funcţiei pulmonare şi frecvenţa simptomelor clinice.

Doar examenul fizic al bolnavului nu este suficient pentru a stabili severitatea obstrucţiei căilor aeriene, de aceea se impune evaluarea obiectivă spirometrică a funcţiei pulmonului, investigaţie esenţială chiar pentru bolnavii cu astm uşor, deoarece unii pacienţi cu simptome minore pot avea obstrucţie moderată sau chiar severă a căilor aeriene la determinarea spirometrică.

NAEPP şi *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI) din SUA au întocmit, în anul 1997, un ghid pentru diagnosticul şi tratamentul astmului bronşic, care face referire la:

- folosirea corespunzătoare a medicaţiei;
- educarea bolnavului;
- controlul factorilor care contribuie la severitatea astmului;
- evaluarea periodică a funcţiei pulmonare.

Ghidul introduce noţiunea de tratament „în trepte", în funcţie de gradul de severitate a bolii, precum şi termenii de *controller therapy* pentru tratamentul între exacerbări şi *reliever therapy* pentru tratamentul simptomelor în timpul exacerbărilor bolii.

Forma uşoară. Crizele de astm sunt scurte, cu durata sub o oră, manifestate prin tuse/*wheezing*/dispnee. Ele survin cel mult o dată la 2 săptămâni. Ritmul respirator este normal sau depăşeşte doar cu 30% valorile medii din repaus sau somn. Starea clinică este apreciată ca bună, nu se remarcă dispnee şi copilul formulează fără dificultate o proproziţie compusă din mai multe cuvinte. Nu există tiraj şi muşchii respiratori accesori nu intră în funcţiune. Copilul este normal colorat. Auscultator se percepe *wheezing* doar la sfârşitul expirului. Saturaţia de oxigen este > 95%, iar PCO_2 < 35 mm Hg. PEFR (vezi „probe respiratorii") este 70-90% din valoarea predictibilă sau optimă pentru bolnav. Intercritic, examenul clinic este negativ, iar în cursul nopţii copilul este trezit de *wheezing* şi tuse nocturnă de maximum 2 ori/lună.

Forma moderată. Ritmul respirator este cu 30-50% mai rapid decât normalul pentru vârstă. Copilul prezintă dispnee moderată, dificultăţi de alimentare şi vorbire sacadată (nu poate termina o propoziţie formată din 5-6 cuvinte). Prezintă tiraj suprasternal şi intercostal, foloseşte muşchii respiratori accesori, iar *wheezing*-ul apare atât în expir cât şi inspir. Saturaţia de oxigen este de 90-95% iar PCO_2 < 40 mmHg. PEFR este de 50-70% din valoarea predictibilă pentru vârstă. Intercritic, examenul clinic este negativ.

Astmul sever (10-15% dintre cazuri). Crizele de astm survin mai frecvent decât o dată pe lună; în mod caracteristic, examenul clinic nu este niciodată negativ. Descrierea corespunde stării de rău astmatic (*status astmaticus*). Copilul este agitat, anxios, tahipneic (numărul de respiraţii depăşeşte cu 50% numărul optim de respiraţii pentru vârstă). Dispneea este severă, copilul evită să răspundă la întrebări, răspunde monosilabic sau cu un singur cuvânt.

Sugarul ţipă scurt şi primeşte cu mare dificultate alimentaţia. Copilul prezintă tiraj intercostal şi suprasternal

Tabel 9.13. Clasificarea severităţii astmului (După NAEPP, 1997)

Grad de severitate	Manifestări clinice înainte de tratament	Simptome nocturne	Funcţie pulmonară
Astm sever persistent	• Simptome permanente • Activitate fizică limitată • Exacerbări frecvente	Frecvent	FEV_1 sau PEF mai mic de 60% Variabilitate a PEF mai mare de 30%
Astm moderat persistent	• Simptome zilnice • Utilizare zilnică de beta-2 agonişti, inhalator • Activitate fizică afectată de exacerbări	Mai frecvent de 1/săptămână	FEV_1 sau PEF 61-79% Variabilitate a PEF mai mare de 30%
Astm uşor persistent	• Simptome mai frecvent de 2 ori pe săptămână, dar mai puţin de 1 dată/zi • Activitatea poate fi afectată de exacerbări	Mai frecvent de 2 ori/lună	FEV_1 sau PEF mai mare de 80% Variabilitate a PEF 20-30%
Astm uşor intermitent	• Simptome mai rar de 2 ori pe săptămână • Absenţa simptomelor şi activitate normală între exacerbări • Exacerbări de scurtă durată	Mai rar de 2 ori/lună	FEV_1 sau PEF mai mare de 80% Variabilitate a PEF mai mică de 20%

FEV_1 = volumul expirator forţat; PEF = debitul expirator maxim instantaneu de vârf (*peak expiratory flow*)

sever, cu bătăi ale aripilor nasului, torace hiperinflat. Zgomotele respiratorii sunt inaudibile. Saturaţia de oxigen scade sub 90%, se instalează cianoza, iar PCO_2 depăşeşte 40 mm Hg. Următoarele semne clinice vor fi considerate semne de gravitate: tahicardia, pulsul paradoxal, cianoza centrală, lipsa de ameliorare la doze acceptabile de medicamente β_2 agoniste. Este o criză de astm care poate conduce la deces.

În ciuda tratamentelor sofisticate folosite în astm, nu s-a remarcat scăderea mortalităţii prin această boală, ba chiar se înregistrează o creştere a numărului de decese. Severitatea crizei trebuie apreciată de medic şi de către bolnavi sau anturaj. În precipitarea decesului au fost incriminate tratamentele cu β_2 agonişti care produc o oarecare ameliorare în formele grave, dar nu rezolvă criza severă; toxicitatea mixtă a teofilinei în asociere cu β_2 agoniştii; utilizarea în cantitate insuficientă a corticoterapiei (steroidofobia). În acest grup de risc se înscriu două categorii de vârstă: copiii mici (sub 2 ani) şi adolescenţii şi tinerii de 15-24 ani.

Pentru prima categorie, caracteristicile anatomice şi fiziologice ale plămânului copilului mic îl plasează în grupul de risc pentru insuficienţa respiratorie. Astfel, diafragmul devine dezavantajat funcţional, are o rezistenţă crescută la fluxul de aer, musculatura netedă a bronhiilor este dispusă în spirală şi, în plus, se adaugă dezvoltarea insuficientă a ţesutului elastic pulmonar. Sub vârsta de 6 luni, infecţia cu VSR este cea mai frecventă cauză declanşatoare a unei crize de astm.

La adolescenţii grav bolnavi, criza survine noaptea. De obicei, pacientul se tratează cu aerosoli de medicamente β_2 adrenergice. Aceştia sunt copiii cu complianţă eratică la tratament, nesupravegheaţi suficient în mediul familial, care au avut câteva internări recente pentru crize severe de astm, cu PEFR sub 10% la internare şi 25% la domiciliu. Una din principalele cauze de deces este apariţia aritmiilor declanşate de combinaţia teofilină/β agonişti şi hipoxie. Intervenţia agravantă a factorilor psihologici trebuie incriminată în special la adolescent. Majoritatea deceselor au loc la domiciliul bolnavului, datorită unor măsuri preventive ineficiente.

Examene paraclinice. Hemograma poate evidenţia eozinofilie în astmul alergic. Radiografia pulmonară demonstrează „torace în butoi", hiperinflaţie, coborârea diafragmului şi „cordul mic" (fig. 9.32.). Este importantă pentru confirmarea sau eventual infirmarea unor presupuse complicaţii (pneumotorax, pneumodiastin) sau pentru excluderea altor cauze de obstrucţie a căilor respiratorii. Examenul sputei poate evidenţia eozinofile care pot apărea în număr mare şi la nivelul secreţiilor nazale. Rinoscopia sau radiografia de sinusuri sunt uneori necesare. În cursul crizelor severe, se impune măsurarea presiunilor parţiale ale gazelor sanguine, eventual în mod repetat, pentru a aprecia eficacitatea măsurilor terapeutice. Valorile hipoxiei şi hipercarbiei sunt în relaţie cu gravitatea crizei. Se pot înregistra modificări ale echilibrului acido-bazic. În

Fig. 9.32. Astm bronşic în criză. Radiografia pulmonară evidenţiază hipertransparenţă difuză la nivelul ambelor câmpuri pulmonare, coborârea diafragmelor şi cordul mic, „în picătură".

formele uşoare, din cauza hiperventilaţiei se poate instala alcaloza respiratorie. În formele severe ameninţătoare de viaţă se instalează acidoza respiratorie, apoi acidoza metabolică. Evoluţia favorabilă este caracterizată prin scăderea progresivă a PaO_2 şi creşterea concomitentă a $PaCO_2$. Retenţia de CO_2 este cel mai fidel indicator al unui caz sever, în care copilul epuizat este incapabil să tolereze gradul înalt al obstrucţiei bronşice din criză.

În literatură (şi în practică) se acordă mare valoare probelor funcţionale respiratorii şi testelor alergologice. Ambele tipuri de investigaţii vor fi efectuate în afara crizelor, cu excepţia determinării PEFR.

*Probele funcţionale respiratorii în astm**

Astmul bronşic este una din afecţiunile care beneficiază de aportul informaţional al investigaţiei funcţionale pulmonare pentru elaborarea unui diagnostic corect, evaluarea severităţii anomaliilor funcţionale, conducerea terapiei în funcţie de evoluţia parametrilor ventilatori, care semnalează cel mai fidel anomalia funcţională.

Prin măsurarea repetată în diferite condiţii clinice a unor parametri funcţionali pulmonari capabili să releve îngustarea difuză a conductelor aeriene, de intensitate şi durată variabile, explorarea funcţiei pulmonare aduce argumente utile în favoarea diagnosticului de astm bronşic.

Explorarea funcţională pulmonară se dovedeşte necesară în următoarele conjuncturi clinice:

– astm bronşic necunoscut (anamneză tipică sau care sugerează astmul bronşic, dar ale cărui manifestări clinice

* Dr. Nicoleta Bâscă – *Probele funcţionale respiratorii în astm.*

nu au fost constatate de pediatru, iar copilul se prezintă la medic în stare clinic asimptomatică); în această situaţie demonstrarea hiperreactivităţii bronşice reprezintă cel mai important argument în favoarea diagnosticului, deoarece hiperreactivitatea, conform definiţiei acceptate astăzi, este caracteristica esenţială a astmului.

Ea este pusă în evidenţă în clinică prin aplicarea testelor nespecifice de provocare cu histamină: inhalarea acestei substanţe farmacologice (la copilul asimptomatic clinic şi cu valori normale la examenul spirografic) provoacă îngustarea căilor aeriene, datorită spasmului musculaturii netede care se traduce prin scăderea VEMS (cu mai mult de 15% faţă de valorile iniţiale), a raportului VEMS/CV şi creşterea Raw (cu mai mult de 40% faţă de valorile iniţiale) şi a CRF.

În interpretarea rezultatului acestui test trebuie ţinut cont că hiperreactivitatea bronşică nu este patognomonică astmului bronşic, ea putând fi întâlnită şi în alte afecţiuni (viroze respiratorii, expuneri acute la substanţe toxice şi iritante). Fără ca aceasta să constituie o caracteristică, scăderea VEMS este mult mai marcată în astmul bronşic decât în celelalte afecţiuni bronhospastice. Un test negativ nu exclude astmul bronşic dacă pacientul se află sub tratament cu preparate xantinice, β_2 adrenergice, antihistaminice, cromoglicat disodic, ceea ce impune suprimarea administrării unor astfel de preparate cu cel puţin 48 de ore înainte de efectuarea probei ventilatorii. Nu rareori, un test de provocare nespecifică este negativ dacă este măsurat doar VEMS, dar se poate dovedi pozitiv, dacă se măsoară Raw înainte şi după inhalarea histaminei. Este deci de preferat ca, în eventualitatea unui răspuns negativ la examenul spirografic, să se repete investigaţia, măsurând de data aceasta Raw, înainte şi după inhalarea histaminei, pentru ca informaţia să fie completă.

– astm bronşic necunoscut (anamneză pozitivă, clinic asimptomatic, dar explorarea funcţională semnalează tulburări obstructive ale ventilaţiei; sindrom obstructiv discret sau patent, uşor); hiperreactivitatea bronşică poate fi pusă în evidenţă prin inhalarea de histamină, care accentuează obstrucţia sau prin inhalarea de preparate β_2 adrenergice care diminuă sau chiar suprimă obstrucţia, normalizând parametrii ventilatori măsuraţi;

– astm bronşic necunoscut, dar simptome clinice de obstrucţie bronşică prezente, obiectivate prin explorarea funcţională pulmonară; hiperreactivitatea bronşică este pusă în evidenţă prin testarea reversibilităţii la substanţe β_2 adrenergice.

Testele farmacologice (de bronhoconstricţie nespecifică şi de bronhodilataţie) sunt considerate astăzi ca făcând parte dintre investigaţiile obligatorii la copiii la care se suspectează astmul bronşic.

La copiii la care diagnosticul de astm bronşic a fost stabilit, explorarea funcţională pulmonară s-a dovedit utilă în perioada activă a bolii pentru aprecierea gradului de reversibilitate a tulburărilor obstructive. Aceasta permite, uneori, să se stabilească mecanismul de producere a îngustării căilor aeriene: dacă reversibilitatea este totală după inhalarea unei doze de β_2 adrenergice, obstrucţia se datoreşte exclusiv spasmului musculaturii netede; o reversibilitate parţială (creşterea VEMS şi/sau scăderea Raw fără ca aceşti parametri să se normalizeze) semnalează că spasmul bronşic este întovărăşit de edem al mucoasei bronşice cu hipersecreţie bronşică. Lipsa totală a reversibilităţii la bronhodilatatoare la un copil cu diagnostic de astm bronşic stabilit, care se prezintă la medic în criză de astm ce durează de cel puţin 48 de ore, se consideră azi ca un indiciu major de *status astmaticus* şi obligă la determinarea gazelor sanguine pentru a putea preciza dacă s-a instalat insuficienţa respiratorie şi pentru a urmări evoluţia sub tratamentul instituit în serviciile de specialitate.

La fel de importantă este testarea funcţiei pulmonare la copilul astmatic în perioada asimptomatică (între crize), perioadă în care, la unii bolnavi, persistă alterări funcţionale (sindrom obstructiv distal discret), în ciuda absenţei manifestărilor clinice; evidenţierea acestor modificări funcţionale sugerează continuitatea procesului morbid şi între crizele evidente de dispnee şi impune adaptarea schemei terapeutice la particularităţile cazului, precum şi la menţinerea sub observaţie în ambulator a copilului astmatic, până la normalizarea parametrilor funcţionali.

Aşadar, investigaţia pulmonară funcţională relevă mecanismul de producere a crizei de astm şi, totodată, oferă baza obiectivă pentru alcătuirea unei scheme terapeutice adecvate mecanismului de producere.

Testele funcţionale pulmonare utile şi accesibile în astmul infantil sunt prezentate mai jos.

Spirografia. Examenul spirografic este recomandat pentru evaluarea funcţională iniţială a pacienţilor cu suspiciunea de astm bronşic. Acest examen permite o primă informare asupra aspectului funcţional la copiii cu simptome respiratorii cronice şi delimitează cazurile care necesită investigaţii funcţionale pulmonare complexe.

Parametrul care sesizează cel mai fidel existenţa obstrucţiei în conductele aeriene este volumul expirator maxim pe secundă (VEMS), a cărui valoare scăzută confirmă anomalia funcţională şi precizează gradul de severitate a acesteia.

Capacitatea vitală (CV) poate fi alterată în diverse afecţiuni bronhopulmonare (parenchimatoase, bronşice, pleurale, boli ale cutiei toracice). De aceea, scăderea capacităţii vitale datorată obstrucţiei bronşice poate fi apreciată numai ţinând cont şi de valoarea VEMS.

Informaţia furnizată de raportul VEMS/CV nu are aceeaşi relevanţă la copil ca la adult. La copiii cu forme marcate sau severe de astm bronşic valoarea raportului VEMS/CV poate fi scăzută, dar se poate situa şi în limite normale, în ciuda severităţii obstrucţiei. Explicaţia constă în mecanismele fiziopatologice particulare întâlnite în

unele cazuri la copii, în special la vârste mici: prezenţa predominant a inflamaţiei, edemului şi hipersecreţiei determină scăderea în paralel atât a VEMS, cât şi a CV, cu menţinerea valorii normale sau uşor scăzute a raportului VEMS/CV.

Prin urmare, în unele situaţii, instalarea sindromului obstructiv la copilul astmatic este mai fidel semnalată de valoarea VEMS, decât de cea a raportului VEMS/CV.

Pentru identificarea sindromului obstructiv, în special în conductele aeriene periferice, este util debitul mediu expirator maxim între 25-75% din CV (MMEF), indice funcţional care se calculează prin prelucrarea mai elaborată a expirogramei maxime şi forţate. Valoarea informaţională a acestui parametru este comparabilă cu cea oferită de debitul expirator maxim instantaneu la 50% CV (MEF_{50}) măsurat pe bucla flux-volum şi are avantajul că poate fi obţinut printr-o metodă de explorare funcţională mult mai accesibilă (spirograma).

Debitul expirator maxim instantaneu de vârf (PEFR) *(peak expiratory flow rate).* La copiii astmatici cu forme marcate sau severe de boală, la care tratamentul se administrează continuu, este necesară evaluarea obiectivă zilnică a stării funcţionale pulmonare, pentru aprecierea corectă a severităţii sindromului obstructiv şi a răspunsului la tratamentul aplicat. În acest scop, se recurge la măsurarea PEFR cu ajutorul unui aparat portabil, accesibil, de construcţie simplă, *peak flow*-metru Wright.

Variaţiile zilnice mari ale valorii PEFR reflectă severitatea astmului, legată în unele cazuri de conduita terapeutică neadecvată şi se corelează cu gradul de hiperreactivitate bronşică.

PEFR reprezintă deci un instrument de lucru valoros, atât în spital cât şi la domiciliul pacientului. Determinarea zilnică la domiciliu a acestui parametru are avantajul evaluării obiective a reversibilităţii obstrucţiei bronşice la substanţele bronhodilatatoare, deci adaptarea schemei terapeutice în funcţie de repermeabilizarea căilor aeriene şi cedarea obstrucţiei. Cunoaşterea valorii PEFR oferă posibilitatea evaluării obiective a răspunsului la terapia cronică administrată, detectează anomaliile funcţionale încă neexteriorizate clinic (asimptomatice), permiţând intervenţia terapeutică înainte de agravarea clinico-funcţională, justifică prin argumente obiective necesitatea supravegherii continue a copilului astmatic cu formă severă de boală.

PEFR reprezintă o măsură simplă, cantitativă a gradului de obstrucţie a căilor aeriene, folosind un aparat standard, relativ simplu şi ieftin, care ar putea fi procurat de toate cabinetele medicale şi care ar trebui să existe în casa fiecărui copil astmatic. Această determinare a fost comparată cu măsurarea TA cu un sfingomanometru. Monitorizarea zilnică a PEFR permite detectarea precoce a oricărei creşteri a obstrucţiei căilor aeriene. Din păcate, această metodă simplă nu este încă încetăţenită în ţara noastră. Valorile la care se fac de obicei referinţe sunt cele personale (cea mai bună valoare personală, obţinută după repetate măsurători, la sfârşitul unei perioade de terapie maximă, cu corticoizi oral, de exemplu) şi cele predictibile pe vârste. Se recomandă câte două măsurători – dimineaţa şi seara, înainte şi după terapia inhalatorie. Rezultatele se interpretează astfel:

- 80-100% din cea mai bună valoare personală – nu necesită intervenţie suplimentară;
- 50-80% din valoarea personală–atenţie, trebuie crescute dozele de medicamente dacă se utilizează aerosoli;
- sub 50% – alertă medicală, se impune administrarea imediată a unui bronhodilatator.

Examenul pletismografic. Deoarece datele obţinute prin măsurarea PEFR nu relevă cu fidelitate aspectul funcţional pulmonar, ci au numai un rol orientativ, este necesară completarea investigaţiei funcţionale cu date care pot aduce precizări asupra mecanismului predominant, mai ales în formele moderate sau severe de astm bronşic. Pentru a căpăta informaţii mai complete necesare aprecierii reale şi corecte a stării funcţionale pulmonare, se recomandă, cel puţin o dată pe lună, examenul pletismografic. Alături de examenul clinic şi informaţiile oferite de pacient în perioada scursă de la ultimul control, care constau în însemnarea zilnică a scorului clinic şi măsurarea zilnică a valorii PEFR, examenul pletismografic oferă posibilitatea evaluării globale a formei clinico-funcţionale de boală.

Valorile crecute ale volumelor pulmonare statice (CPT, VR, CRF) confirmă prezenţa hiperinflaţiei pulmonare datorate sindromului obstructiv.

Determinarea valorii Raw şi interpretarea acesteia în corelaţie cu valorile altor parametri măsuraţi pe bucla flux-volum pot releva prezenţa, dar şi sediul predominant al obstrucţiei în conductele aeriene.

Urmărirea în dinamică a valorii acestor parametri permite aprecierea corectă a gradului de severitate a astmului precum şi a eficienţei tratamentului aplicat.

Debitele expiratorii instantanee maxime (PEF, MEF_{50}, MEF_{25}) se măsoară pe bucla flux-volum prin metoda pneumotahografică. Valoarea lor informaţională este importantă pentru surprinderea precoce a obstrucţiei în conductele aeriene distale, în special în prezenţa unor valori normale ale celorlalţi parametri.

Testul farmacodinamic. Se efectuează pentru evidenţierea hiperreactivităţii bronşice, care constituie o trăsătură principală a astmului bronşic. Acest test are în primul rând valoare diagnostică, relevând răspunsul bronhospastic la stimuli variaţi (fizici, chimici, farmacologici), dar şi o valoare informaţională utilă pentru alcătuirea schemei terapeutice. Amplitudinea reversibilităţii obstrucţiei după administrarea substanţelor bronhodilatatoare poate releva uneori mecanismul fiziopatologic predominant al exacerbării astmului şi permite ajustarea tratamentului după aspectul funcţional surprins. O creştere a valorii VEMS sau PEF cu mai mult de 15% faţă

de valoarea inițială după administrarea β_2 adrenergicelor sugerează diagnosticul de astm; la unii pacienți cu obstrucție aeriană severă se înregistrează o reversibilitate scăzută după bronhodilatator, dar acest fapt nu infirmă întotdeauna diagnosticul (deși trebuie diferențiat de bronșita cronică sau de bronșiectazii) și impune, în același timp, introducerea corticoterapiei.

Hiperreactivitatea bronșică evidențiată după administrarea unor droguri bronhoconstrictoare (histamina) poate confirma diagnosticul de astm la pacienții asimptomatici și cu valori spirografice normale, dar cu o anamneză care sugerează această afecțiune.

În general, există o relație strânsă între gradul de hiperreactivitate bronșică și severitatea astmului bronșic, dar amplitudinea răspunsului bronhospastic nu constituie întotdeauna un indicator fidel pentru intensitatea tratamentului care trebuie administrat. În schimb, modificările intervenite în intensitatea (amplitudinea) răspunsului pot constitui informații indirecte asupra evoluției inflamației la copilul asmatic. De aceea, este foarte importantă repetarea măsurării hiperreactivității bronșice care, în anumite situații, poate deveni un criteriu de urmărire a evoluției bolii și a eficacității tratamentului.

Testele alergologice nu pun diagnosticul de astm ci demonstrează prezența sau absența anticorpilor IgE la alergeni specifici, care sunt într-adevăr o componentă a fenomenelor alergice. Pozitivitatea lor nu susține diagnosticul de astm alergic, ba chiar suprasimplificarea acestui diagnostic ar putea fi dăunătoare. Se utilizează două categorii de teste alergologice.

Teste in vivo (teste cutanate intradermice, prich test). Acestea sunt foarte populare și în țara noastră și se practică obișnuit în cabinetele specializate de alergologie, după vârsta de 3 ani. Testele cutanate evidențiază alergia de tip I, prin apariția unei papule, la interval de 15 minute de la injectarea intradermică (sau aplicarea prin scarificare) a alergenlui. Se contează ca, după introducerea alergenului specific, mastocitele care leagă anticorpii IgE specifici să se acumuleze la acest nivel și să elibereze mediatori chimici cu acțiune inflamatorie (leucotriene, substanțe chemotactice pentru neutrofile și eozinofile). Trebuie remarcat faptul că amploarea răspunsului cutanat depinde de foarte mulți factori, și anume: cantitatea de alergeni folosită (0,02-0,1 ml din extractul de alergeni), concentrația de IgE, sensibilitatea cutanată a bolnavului. Se fac concomitent și teste martor, iar pozitiv este testul cu halou inflamator de 3 mm peste injecția placebo. Se va avea în vedere că sub 2 ani răspunsul poate fi mai slab. Testele au o sensibilitate de 73-100% (puține teste fals pozitive), dar sunt puțin specifice (mai multe teste fals negative).

Cel mai frecvent alergen întâlnit este *Dermatophagoides pteronissimus.*

Mai puțin populară în țara noastră este evidențierea *in vitro* a anticorpilor *specifici* IgE, prin metoda ELISA și mai ales prin RAST (*radio-allergo-sorbent-test*). În această tehnică, alergenul incriminat este legat solid de un suport de alergosorbent. Acesta este pus în contact cu serul bolnavului și apoi cu anticorpi specifici IgE. Specificitatea și sensibilitatea metodei sunt superioare precedentei. Nivelul de anticorpi IgE care se leagă de alergosorbent este proporțional cu nivelul Ig E din ser, deci se poate estima nivelul IgE specific din ser. Sorbentul poate fi celuloza sau sepharoza, iar pentru a evidenția anticorpii anti IgE uman se pot folosi molecule radioactive ^{125}I. Testul RAST necesită γ-cameră, de aceea costul este incomparabil mai mare decât al testelor cutanate. Determinarea IgE seric, prin metoda ELISA, deși nespecifică, probează atopia și este din ce în ce mai frecvent utilizată la noi.

Oxidul nitric în aerul expirat (eNO). Relativ recent s-a dovedit că în aerul expirat la pacienții astmatici cu astm atopic (și nu la cei cu astm neatopic), există un nivel crecut de oxid nitric (NO), în relație directă cu inflamația căilor respiratorii, fără relație cu sindromul bronhoobstructiv și parametrii funcționali care obiectivează obstrucția bronșică (PEFR, FEV_1 etc.). În prezent, se consideră că determinarea cantității de eNO ar reprezenta un important test de diagnostic pentru astmul atopic, chiar la vârstele mici, și că el exprimă gradul de inflamație bronșică. Pentru această determinare se utilizează un aparat special, un analizer care funcționează pe principiul chemiluminiscenței. Valorile NO în aerul expirat (eNO) la un grup de martori sănătoși au fost de 3,9 ± 0,8 ppb, față de bolnavii astmatici, chiar cu forme clinice medii-persistente de astm, la care aceste valori ajung la 38 ± 14,21 ppb. Creșterea eNO nu a fost dovedită în astmul bronșic fără atopie. Orice infecție respiratorie joasă intercurentă și o valoare a acestuia de peste 30 ppb în aerul inspirat pot crește temporar eNO.

Aceste constatări au început să fie folosite nu numai pentru a afirma diagnosticul pozitiv de astm, ci și pentru a demonstra eficacitatea tratamentului. Cantitatea de eNO crește în cursul exacerbărilor acute și scade remarcabil după o cură de 5 zile de prednison oral, 1 mg/kg/zi și chiar numai după o doză de Butesonid administrată în aerosoli, dacă măsurarea s-a făcut la 6 ore de la administrare. Tratamentul cu beta-agoniști singuri (ex. Terbutalină în aerosoli), deși îmbunătățește remarcabil parametrii respiratori și simptomatologia clinică, nu modifică concentrația de NO în aerul expirat, deoarece medicamentul are doar acțiune bronhodilatatoare, nu și antiinflamatoare. Evaluarea eNO poate deveni un indicator sensibil, neinvaziv, al răspunsului la terapia antiinflamatoare a copilului cu astm.

Tratamentul astmului

Deși principiile de tratament al astmului nu s-au schimbat fundamental, înțelegerea fiziopatologiei astmului ca un proces predominant inflamator, care survine la nivelul peretului bronșic, a deplasat interesul terapeutic

spre medicaţia antiinflamatoare, iar produsele foarte noi vizează inhibarea sintezei sau eliberării substanţelor inflamatorii (vezi tabelele 9.14., 9.15., 9.16.). Hiperreactivitatea bronşică nu poate fi influenţată decât indirect, acţionându-se asupra procesului inflamator, care agravează sensibilitatea particulară a căilor aeriene la diferiţi stimuli. Se vorbeşte de tratamentul crizei acute de astm şi de prevenirea acesteia (tratamentul astmului cronic). Se recomandă un tratament în trepte, în funcţie de răspunsul clinic şi severitatea crizei. Sunt autori care consideră că internarea astmaticului în spital exprimă ineficienţa tratamentului ambulator. O altă noutate în tratamentul astmului este preferinţa din ce în ce mai mare pentru medicamente administrate sub formă de aerosoli chiar şi la vârstele mici, pentru că aplicarea locală a drogului este mai eficientă. În fine, medicamente de tradiţie în tratamentul astmului, cum ar fi teofilina, îşi restrâng indicaţia şi recent se recomandă doar ca tratament profilactic. Crizele uşoare şi medii de astm pot fi tratate ambulator, rămânând ca stările de rău astmatic să fie internate obligatoriu în spital.

Medicaţia antiastmatică este reprezentată de două grupe de medicamente care vizează tratamentul obstrucţiei reversibile a căilor respiratorii şi hiperreactivitatea bronşică, şi anume:

- medicamente antiinflamatoare;
- medicamente bronhodilatatoare.

Medicamentele antiinflamatoare întrerup dezvoltarea inflamaţiei bronşice şi pot acţiona şi profilactic (pentru prevenirea crizei). Cele mai cunoscute sunt corticosteroizii şi cromoglicatul de sodiu.

Corticosteroizii sunt cele mai eficiente medicamente antiinflamatoare cunoscute, interferând metabolismul acidului arahidonic, sinteza de leucotriene şi prostaglandine, eliberarea de histamină precum şi traficul celulelor inflamatorii activate. Cresc răspunsul receptorilor β_2 adrenergici de la nivelul musculaturii netede a căilor aeriene la acţiunea bronhodilatatoarelor, scad secreţia de mucus, scad nivelul IgE seric.

Se pot administra parenteral, oral sau în aerosoli.

Corticosteroizi orali: Prednison, Prednisolon. După o priză orală, efectul devine vizibil după 3 ore, fiind maxim după 6-12 ore. Se cunosc efectele adverse ale corticoterapiei în cură scurtă sau prelungită. Se cunosc cazuri de dependenţă la cortizon.

Corticosteroizii în aerosoli sunt consideraţi azi mai eficienţi şi mai siguri, fiind medicamente de primă opţiune în tratamentul astmului mediu sau sever.

Acest produse se livrează în flacoane presurizate, fiind utilizate sub formă de aerosoli. Cele mai utilizate în România sunt Beclomethasone dipropionat (Becotid), Triamcinolon Acetonid (Azmacort) şi Fluticasone propionat (Flixotide). Efectele sistemice sunt incomparabil mai mici decât pentru administrarea orală. Ca efect advers s-a semnalat candidiaza orală, care s-ar putea evita printr-o igienă adecvată a cavităţii bucale; a fost semnalată şi încetinirea creşterii staturale după cure prelungite.

Există o mare variabilitate individuală privind efectele terapeutice precum şi cele adverse care apar după administrarea sistemică sau topică a corticoterapiei.

Dintre efectele sistemice nedorite care apar după administrarea de lungă durată a corticoizilor pe cale inhalatoare la copil au fost semnalate ca posibile următoarele efecte adverse: afectarea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian, încetinirea ritmului de creştere staturală şi, mai rar, cataracta. Există numeroase studii care au încercat să monitorizeze aceste efecte şi au condus la rezultate contradictorii, mergând de la negarea oricăror efecte sistemice pentru corticoterapia îndelungată administrată inhalator până la identificarea unor markeri biochimici sensibili, a căror prezenţă constituie dovezi indubitabile referitoare la autentice efecte sistemice nedorite, unele specifice vârstei pediatrice, altele comune cu cele identificate la vârsta adultă.

Cea mai controversată şi disputată problemă se referă la efectul corticoterapiei inhalatorii asupra ritmului de creştere în lungime la copiii trataţi prepubertar. Evidenţierea acestor efecte este dificil de evaluat, deoarece loturile studiate trebuie să fie omogene, atât în prezenţa vârstei cât şi în privinţa tipului şi dozei medicamentului administrat. Nu se poate nega existenţa unor factori individuali care marchează ritmul de creştere şi chiar şi gradul de control al manifestărilor astmatice poate interfera acest parametru. Deşi există numeroase studii referitoare la acest subiect, rezultatele rămân contradictorii, unii autori demostrând afectarea ritmului de creştere în timp ce alţii neagă orice influenţă a corticoterapiei inhalatorii asupra staturii pacientului şi mai ales asupra taliei finale a acestuia, dedusă din valorile medii ale taliei părinţilor. Doar dozele considerate mari au efect delator asupra creşterii. Asocierea antagoniştilor de leucotriene ar putea scădea cantitatea de corticoizi inhalatori necesară controlului formelor severe de astm (tabel 9.14.)

Corticosteroizii injectabili. Folosirea soluţiilor pentru administrare i.v. este rezervată formelor clinice severe sau stărilor de rău astmatic. Preparatele cele mai utilizate sunt metilprednisolon (Urbason) sau dexametazonă. Se va sigura această medicaţie inclusiv în următoarele 48 de ore de la ameliorarea simptomatologiei. Nu există efecte adverse descrise. În lipsa acestora se poate utiliza preparatul autohton de hemisuccinat de hidrocortizon în doză de 15-20 mg/kg.

Cromoglicatul de sodiu (Cromolyn, Intal). Este un medicament antiinflamtor care „stabilizează" membrana mastocitului, împiedicând eliberarea de mediatori ai inflamaţiei. În formele acute, previne bronhospasmul indus de efort sau de frig, iar administrarea profilactică inhibă stadiile preococe şi tardiv ale bronhoconstricţiei, după contact cu alergenul. Se pare că intervine în reglarea fluxului de calciu, legându-se de o proteină de suprafaţă a

Tabel 9.14. Dozarea corticoizilor administraţi inhalator la copil

Medicaţie	Doză mică	Doză moderată	Doză mare
Beclomethasone dipropionate	≤ 336 µg/zi	378-672 µg/zi	> 672 µg/zi
Budesonide	≤ 200 µg/zi	300-400 µg/zi	> 400 µg/zi
Flunisolide	≤ 750 µg/zi	1000-1250 µg/zi	>1250 µg/zi
Fluticasone propionate	≤ 176 µg/zi	220-440 µg/zi	>440 µg/zi
Triamcinolone acetonide	≤ 800 µg/zi	900-1200 µg/zi	>1200 µg/zi

Adaptare după Raportul experţilor „Guidelines for the diagnosis and management of asthma". *National Institutes of Health Publication* No 97-4051, Bethesda, April 1997

celulei. Substanţa inhibă activarea unui număr mare de celule inflamatorii, cum sunt neutrofilele, eozinofilele şi monocitele şi acţionează asupra receptorilor fibrelor nemielinizate.

Nedocromil sodic (piranoquinolona dicarboxilică), nu are structural nici o asemănare cu cromoglicatul disodic, dar are acţiune asemănătoare.

Medicamentele bronhodilatatoare. Acţiunea principală se referă la relaxarea musculaturii netede a bronhiilor pe care le dilată. Sunt 3 categorii de medicamente cu această acţiune şi anume: β_2-agonişti (β_2 adrenergic agonişti), metilxantine şi anticholinergice.

Agoniştii β_2 adrenergici relaxează musculatura netedă a bronhiilor şi modulează eliberarea mediatorilor din mastocite şi bazofile prin acţiune selectivă asupra receptorilor β_2 adrenergici. Principalele acţiuni sunt bronhodilatatia, inhibarea degranulării mastocitelor pulmonare, stimularea activităţii ciliare şi vasodilatatia.

Sub formă de aerosoli, sunt considerate medicamente de şoc în criza acută de astm şi prevenirea astmului la efort. Se pot utiliza şi cronic pentru prevenirea bronhoconstricţiei, deşi unele date susţin că în administrare prelungită îşi pot pierde cu timpul din eficacitate. Se preferă calea de administrare sub formă de aerosoli (din flacoane presurizate sau soluţie pentru aerosolizare), deşi medicamentele se livrează şi sub formă de tablete sau soluţie buvabilă. Flacoanele presurizate au substanţa activă dispersată în gaze de propulsie (clorofluorocarbonic sau hidrofluorocarbonic). Efectele terapeutice sunt mai prompte prin administrarea în aerosoli, cu acţiune imediată şi efecte cardiovasculare mai reduse (s-a semnalat uneori tahicardie ca efect advers).

Administrarea subcutanată de epinefrină (0,01 mg/kg) este considerată de către unii practicieni de domeniul istoric, iar administrarea i.v. de Izoproterenol (β_1-agonist) poate avea efecte cardiace nedorite.

Cele mai utilizate β_2-adrenergice sunt: Salbutamol (Ventolin), Terbutalina (Brycanil), Pirbuterol (Maxiar), Fenoterol (Berotec). Aceste medicamente se găsesc sub formă de flacoane presurizate cu inhalator cu doze dimensionate, soluţie pentru administrare cu aparate de aerosoli sau pulbere uscată (capsule) care se administrează de asemeni în aerosoli (ex. Ventolin-Rotacaps *Glaxo*).

Indicaţia majoră o reprezintă criza de astm uşoară sau medie. Dacă este necesar, se repetă administrarea după 20 de minute. β_2-agoniştii pot fi utilizaţi sub formă de aerosoli şi pentru prevenirea crizelor de astm sau a astmului de efort.

Se poate vorbi de superioritatea medicamentelor administrate sub formă de aerosoli, numai dacă acestea sunt corect administrate, folosirea unei tehnici adecvate fiind mai greu de respectat la copilul sub 4-5 ani. Dimensiunea aerosolului şi viteza cu care este mobilizat de aer sunt esenţiale pentru obţinerea unui efect terapeutic maxim. Depunerea aerosolilor pe mucoasa respiratorie se face pe baza a 3 principii de fizică şi anume:

a. *Impact:* forţa cu care particulele de peste 5 micrometri se depun la nivelul căilor respiratorii (nas, gură, faringe, laringe, bronhii mari).
b. *Sedimentare:* forţa de gravitaţie care face ca particulele cu dimensiunea de 1-5 µm să se sedimenteze în bronhii de gradul 10-15. Numai aceşti aerosoli au acţiune terapeutică în astm.
c. *Difuziune:* aerosoli cu dimensiune sub 0,1 µm care se depun pe mucoasa bronşică, animate de mişcările browniene. Nu au acţiune terapeutică.

La un debit al aerului de 1 l/minut, particulele se depun doar la nivelul căilor aeriene proximale. Dacă există bronhoconstricţie severă, aerosolii ajung cu dificultate în căile aeriene inferioare mici şi sunt exhalaţi cu uşurinţă în aerul expirat. Doza terapeutică de aerosoli este de 10-15 ori mai mică decât cea eficientă pe alte căi de administrare (oral) şi efectele adverse (cardiovasculare) scad proporţional.

Tehnica utilizării aerosolilor nu poate fi impecabilă la vârstele mici şi este necesar să se utilizeze o piesă intermediară cu rol de adaptor (spacer, babyhaler).

Flacoanele presurizate se utilizează la copil cu un dispozitiv de expansiune (spacer) interpus între flacon şi gură, care nu obligă coordonarea inspiraţiei cu declanşarea eliberării dozei din flaconul presurizat.

β_2- adrenergicele se livrează şi sub formă de sirop de uz infantil, tablete sau chiar soluţii injectabile.

Metilxantina (Teofilina). Aminofilina (Eufilina, Miofilin) este singurul reprezentant al acestei grupe. *In vitro* inhibă fosfodiesteraza, dar *in vivo* mecanismul direct de acţiune nu este cunoscut. În funcţie de nivelul seric, teofilina are acţiune bronhodilatatoare medie-moderată. Se pare că are şi acţiune antiinflamatorie secundară şi reduce oboseala musculară. Efectele

bronhodilatatoare cresc în asociere cu β_2-agonişti. În trecut a fost utilizată extensiv în tratamentul exacerbărilor acute, în timp ce recent este recomandată aproape exclusiv ca tratament profilactic, cronic, intercritic. Cel mai serios reproş care i se aduce acestui drog este existenţa unei „ferestre terapeutice" înguste, distanţa dintre doza terapeutică şi doza toxică nefiind confortabilă pentru pacient şi medic.

Principalele efecte terapeutice se observă pe musculatura bronşică, dar şi asupra cordului (inotrop şi cronotrop negativ în general), asupra SN (agitaţie, greţuri, vărsături, eventual convulsii) şi rinichi (acţiune diuretică moderată). În plus, creşte contractilitatea diafragmului şi secreţia gastrică acidă. Dintre efectele nedorite semnalăm stimularea centrului respirator, meteorism, agitaţie, tremor şi convulsii rezistente la dozele terapeutice uzuale.

Se impune o bună cunoaştere a farmacodinamiei drogului la vârstele mici. Metabolizarea eratică sau ingestia accidentală pot produce fenomene de intoxicaţie. Semnele de toxicitate medie se reduc la agitaţie, diaree, dureri abdominale, hipertensiune arterială, în timp ce în intoxicaţia severă se notează hematemeză, hipotensiune arterială, aritmie, meteorism. Greţurile şi vărsăturile sunt primele semne de intoxicaţie.

Intoxicaţia acută cu teofilină nu are antidot specific. Se pot încerca medicamente β-blocante (Propanolol) şi tratament simptomatic (anticonvulsivant, antiaritmic).

Intoxicaţia cronică cu teofilină se caracterizează prin convulsii, care pot apărea chiar la un nivel seric de sub 40 µg/l. Dacă nivelul seric depăşeşte 40 µg/l, convulsiile sunt refractare şi foarte greu de controlat terapeutic.

Între vârsta de 1-7 luni, clearence-ul drogului este foarte lent şi doza recomandată este de 6-8 mg/kg/zi administrată la interval de 8-12 ore. Între 7 luni-9 ani, clearence-ul este mult mai rapid şi doza poate fi crescută până la 16-24 mg/kg/zi, pentru ca după vârsta de 9 ani doza optimă să se găsească la 12-18 mg/kg/zi.

Deoarece există variaţii de complianţă în schemele de administrare cronică şi absorbţia poate fi lentă, eratică sau supusă hazardului, este prudent să se controleze, la interval de 3-6 luni, nivelul seric. Optimum seric (şi terapeutic) este de 10 µg/ml. Doza se mai poate ajusta dacă nu există controlul simptomelor, dacă au reapărut *wheezing*, tuse spastică care trezeşte copilul din somnul nocturn.

Anticolinergicele. Medicamentele din acest grup administrate sub formă de aerosoli produc bronhodilataţie prin reducerea tonusului vagal al căilor aeriene, blocând reflexul bronhoconstrictor apărut la contactul cu substanţe iritante. Atropina are efecte sistemice nedorite şi acţiunea ei debutează relativ tardiv după administrare. Preparatele moderne de ultimă generaţie – Ipratroprium bromide – (derivat de amoniu quaternar al atropinei) comercializat sub numele de Atrovent, întrerupe calea eferentă a reflexului vagal bronhoconstrictor fără efecte sistemice nedorite, inclusiv uscarea mucusului. În stările de rău astmatic produsul poate fi utilizat în asociere cu β_2 agonişti, deşi în studii controlate nu a adus beneficii decât la bolnavii cu $FEV_1 < 30\%$.

Tratamentul crizei acute de astm bronşic

Terapia gradată (în trepte), adaptată severităţii crizei, este recomandarea curentă în tratamentul crizelor de astm.

Formele moderate şi medii se tratează cu β_2 agonişti adrenergici, administraţi în aerosoli (Ventolin), care se vor administra de 2 ori succesiv, la interval de 20 minute. Dacă nu se obţin efectele scontate se va avea în vedere administrarea topică de corticosteroizi (Becotid, Flexotide), iar pentru crizele severe se poate prevedea o primă priză de metilprednisolon i.v. 2-3 mg/kg sau hemisuccinat de hidrocortizon i.v. 10 mg/kg, care se repetă la un interval de 6-8 ore, până la remiterea completă a bronhospasmului. Se recomandă ca în următoarele 4-5 zile bolnavul să primească şi o doză medie de 1-2 mg/kg/zi Prednison oral. Oxigenul se adaugă pentru a menţine o saturaţie de 90-95%.

Tratamentul antibiotic nu face parte din terapia crizei de astm, fiind rezervat copiilor care au semne de infecţie asociată (febră, sputa purulentă). Sinuzita bacteriană dovedită constituie indicaţie de tratament antibiotic. Rehidratarea parenterală intră în discuţie doar la copilul mic şi sugar, în condiţii de polipnee şi aport limitat de lichide oral. Se asigură concomitent o cale venoasă permanentă pentru administrarea i.v. a medicaţiei. Se interzic formal sedarea bolnavului şi administrarea de medicamente mucolitice în criza de astm, din cauza posibilelor efecte agravante.

Tratamentul formelor grave (PEFR < 40%) se face în spital. Copilul va primi oxigen (până la saturaţie > 90%), aerosoli cu Ventolin sau Brycanil (0,1 mg/kg/doză) la fiecare 1-2 ore, Metilprednisolon i.v. 1-2 mg/kg/doză la 6 ore şi teofilină i.v. 3-5 mg/kg/doză la 8-12 ore. În alte opinii, tratamentul standard al status-ului astmatic constă în corticoizi (sistemic), nebulizări cu β_2 agonişti şi epinefrină subcutanat.

Recăderea astmului acut (crizei) după tratamentul de urgenţă şi părăsirea spitalului rămâne o problemă importantă, întâlnită în aproximativ 10% dintre cazuri. Factorii de risc pentru recăderea crizei de astm bronşic sunt: vârsta mare a copilului (peste 14 ani), sexul feminin, mama fumătoare (în general expunere la fum de ţigarete), spitalizări anterioare pentru astm, numărul de prezentări în urgenţă pentru criză de astm în ultimele 12 luni, tusea persistentă, utilizarea permanentă a medicaţiei (β-2 agonişti, corticosteroizi inhalator, cromoglicat).

Tratamentul cronic al astmului la copil

Atitudinea terapeutică depinde de severitatea astmului (criteriile au fost deja enumerate). Se va avea în vedere că severitatea astmului se poate modifica la acelaşi

bolnav, de la un sezon la altul. Pentru aprecierea severităţii se recomandă mijloace obiective: PEFR, spirometrie.

Terapia cronică vizează menţinerea confortului bolnavului cu un minim de simptome şi efecte adverse. Sunt de ales una din următoarele 3 alternative: tratament preventiv cu medicaţie antiinflamatorie (cromoglicat de sodiu sau corticoizi pentru administrare topică) sau tratament cronic cu metilxantine, eventual preparate de teofilină cu eliberare lentă (retard). Cromolyn sodic (Intal) se poate utiliza sub formă de aerosoli la copiii peste vârsta de 5 ani. Administrarea se poate face şi sub această vârstă, dacă se foloseşte o piesă intermediară. Ritmul de administrare este de două pufuri de 2-4 ori/zi (1 mg/puf) sau 20 mg/capsulă (2 capsule /zi) sau soluţie de aerosolizare 20 mg/fiolă de 2 ml, 1-2 ori/zi. Administrarea capsulelor produce adesea iritarea faringelui şi nu este uşor acceptată de copil şi familie.

Dacă, cu tot tratamentul susţinut cu cromolyn, pacientul necesită tratament cu β_2 agonişti de 2-3 ori/zi, se va lua în discuţie administrarea topică zilnică de corticosteroizi cu acţiune locală (Becotid). De obicei, după o perioadă de 2-4 săptămâni, starea pacientului se stabilizează şi poate reîncepe terapia cronică cu Cromolyn în aerosoli. Tratamentul cronic cu teofilină este o alternativă a variantelor anterioare şi este recomandat în special copiilor cu fenomene astmatice nocturne. Doza de teofilină administrată oral trebuie să asigure un nivel seric de 5-15 µg/ml şi, la începutul tratamentului, nivelul seric trebuie monitorizat mai frecvent.

Dacă aceste măsuri nu controlează boala, singura soluţie rămâne tratamentul cronic cu corticosteroizi în aerosoli (Becotid), în special peste 5 ani, iar sub 5 ani se recurge la cure de 4-6 săptămâni de corticoterapie orală, eventual administrată în zile alternative, cea mai mică doză eficientă fiind 10-20 mg/zi. Se vor avea în vedere raportul beneficiu/efecte adverse şi eventualitatea instalării corticodependenţei. Priza unică dimineaţa, administrată o dată la 2 zile, constituie varianta optimă.

Există preparate mixte care conţin Beclometasone plus Salbutamol, în aerosoli, ca tratament de întreţinere pentru bolnavii care necesită ambele medicamente – Salmeterol (Serevent), care datorită acţiunii lente şi de lungă durată are indicaţie în administrare cronică sau flacoane mixte (Berodual) care sunt o combinaţie de fenoterol cu ipratropium (β_2 agonişti + derivat de atropină) (tabel 9.15.).

Desensibilizarea specifică în tratamentul astmului alergic. În recomandările moderne privind tratamentul astmului la copil aceasta nu este citată. Imunoterapia astmului alergic prin injecţii repetate cu concentraţii progresiv crescute de alergeni, cu scopul atenuării manifestărilor clinice, este cunoscută sub numele de desensibilizare. Eficienţa metodei depinde de cea mai mare doză de alergeni tolerată de bolnavi. Se pare că metoda, care este foarte populară şi agreată de mulţi medici şi părinţi, are un important efect psihologic. Efectul devine clinic sesizabil abia după 6-12 luni (când doza de alergeni injectată este destul de mare) şi *la fiecare administrare există riscul reacţiei anafilactice;* de aceea, tratamentul desensibilizant va fi făcut *obligatoriu într-o unitate sanitară sau într-un cabinet medical utilat corespunzător.*

Alergenii sunt comercializaţi ca atarc în diluţii succesive şi primele doze, foarte diluate (1/10 000) nu pot fi bănuite decât de efecte placebo. Reacţiile sistemice

Tabel 9.15. Medicamente antiastmatice la copil

A. Medicamente antiinflamatorii *1. Glucocorticoizi*			
	Substanţa activă	**Denumire comercială**	**Mod de prezentare**
Administrare inhalatorie (aerosoli)	Beclometasone dipropionat	Beclometasone Becloforte Beclomet Becotide Clenil Aldecin	Flacoane de aerosoli presurizate, dozate pentru un puf de: 50 µg, 100 µg, 200 µg, 250 µg; Flacoanele conţin 200-300 doze. Dozele recomandate la copil sunt prezentate în tabel. Sub vârsta de 4-5 ani, administrarea se face cu o piesă intermediară (spacer, babyhaler)
	Budesonid	Pulmicort	
	Flunisolide	Flunisolide Inhacort	
	Fluticasone propionat	Flixotide Fluticasone	
	Triamcinolon acetonide	Azmacort	
Cale orală	Prednison, prednisolon, metilprednisolon	1-2 mg/kg/în doză unică sau doze divizate	
Parenteral	Metilprednisolon (Urbason) (Solu-Medrol) Hemisuccinat de hidrocortizon (i.v.) Hidrocortisone sodium succinat (i.v.) Dexametasone sodium phosphat	1-2 mg/kg/doză care se poate repeta la 6 ore 10 mg/kg/doză care se poate repeta la 6 ore 7 mg/kg/doză 0,3-0,5 mg/kg/doză	
2. Cromoglicat disodic (Cromolyn, Intal, Lomudal)			
Aerosoli (exclusiv)	Flacon presurizat Capsule pentru inhalaţie Soluţie pentru nebulizare 1%	1mg/doză 1-2 ori/zi 20 mg/capsulă; 2-4 capsule/24 ore, la 6-12 ore 20 mg (2 ml) în aerosoli de 3-4 ori/zi	

Tabel 9.15. Medicamente antiastmatice la copil (continuare)

B. Metilxantine-Teofilină		
Miofilin	Fiole sol 2,4% 2 ml şi 10 ml	Acut : < 9ani 1,1 mg/kg/oră < 9 ani 0,9mg/kg/oră sub 1 an 6 mg/kg/zi 1-9 ani 16-24 mg/kg/zi 9-12 ani 16-18 mg/kg/zi
	Tablete 0,10 g, 0,15 g	Cronic = 10-15 mg/kg/zi

C. Medicamente bronhodilatatoare β_2 adrenergice (β_2 stimulante)

Medicament	**Denumirea comercială**	**Forme de prezentare**	**Doze**				
			Spray	**Soluţie de aerosolizare**	**Capsule de aerosolizare**	**Oral**	**Parenteral**
Salbutamol (amină simpatomimetică, derivat de saligenină)	Ventolin (Glaxo) Galbutamol Farcolin	- flacoane presurizate (200 doze) - soluţie pentru aerosolizare 0,5% (5mg/ml) flacon 20 ml - caps. pentru aerosolizare 200 mg - sirop 2mg/5ml, p.os - fiole 1 ml a 0,5 mg	100µg/doză 1-2 inhalaţii de 3-4 ori/zi (curativ, preventiv)	0,01-0,03 ml/kg sau 0,5 ml diluat în 2-2,5 s.f. pentru adm. în aerosoli de 4 ori/zi	Rotacaps, caps. 200 ml (bleu/alb) o caps. de 1-3 ori/zi	Sirop: 0,4 mg/kg/zi; 0,10-1,5 mg/kg/doză; 2-6 ani: 2,5-5 ml x 3/zi 6-12 ani: 5 ml x 3 (4)/zi > 12 ani 5 ml x 3 (4)/zi	4 mg/kg/s.c., i.m. Evită această cale la copil i.v..-7,5 mg/kg în 5-10 minute
Terbutaline (analog terţiar al orciprenalinei)	Bricanyl (Astra-Zeneca)	- flacoane presurizate - soluţie pentru aerosolizare 1% - sirop 300 µg/ml - tablete 2,5 şi 5 mg - fiole 1 ml a 0,5 mg	200 µg/doză 1-2 ori/zi	0,01-0,03 ml/kg diluat în 2 ml s.f. nebulizat 5-10 minute sau 0,1 mg/kg/doză	-	Sirop 0,10-0,30 mg/kg/zi Tb. 2,5-5 la 4-6 ore	0,25mg/mp; 0,01 mg/kg sc 10 mg/kg i.v. doza încărcare; 0,4 mg/kg i.v. doza întreţinere sau 0,25 mg care se repetă
Fenoterol (derivat de rezorcinol)	Berotec	- flacoane presurizate (300 doze) - soluţie pentru aerosolizare 0,1%	200 µg/doză 1-2 inhalaţii de 3-4 ori/zi (curativ şi preventiv)	0.01-0,03 ml/kg/doză	-	-	-
Pirbuterol (amină simpatomimetică, derivat de saligenină)	Maxair Pirbuteral	- flacoane presurizate	200 µg/doză 2 inhalaţii la 6 ore	-	-	-	-
Salmeterol (derivat de saligenină cu efecte lente, de lungă durată)	Salmeterol Serevent	- flacoane presurizate	250 µg/doză 2 inhalaţii pe zi	-	-	-	-
Ipratropium bromide (anticolinergic de sinteză)	Atrovent	- flacoane presurizate 20 µg/puf - soluţie pentru aerosoli	40µg/doză 1-2 inhalaţii de 2-3 ori/zi 0,02 mg/doză	-	-	-	-
Fenoterol/Ipratropium	Berodual	- flacoane presurizate	-	-	-	-	-

anafilactice se pot aştepta la 7-90% dintre copii, o dată cu creşterea dozei, dar ele nu sunt obişnuit foarte grave (cedează la o injecţie unică de epinefrină).

Se contează pe următoarele acţiuni terapeutice:

1. Cresc anticorpii IgG specifici antigenului şi aceştia „blochează" alergenul, prevenind reacţiile alergice prin interferarea activării prin alergeni a mastocitelor şi bazofilelor.

2. Scad producerea de IgE la expunerea la alergenii respiratori. În mod obişnuit, IgE apar sub acţiunea limfocitelor T. Imunoterapia alterează (schimbă) răspunsul limfocitelor T la alergeni.

3. Scad sensibilitatea celulor bazofile la alergeni. Principalul reproş care i se aduce metodei este acela că vizează numai componenta alergică a crizei de astm, care poate fi însă declanşată de o multitudine de factori. Blocând cu alergenii injectaţi IgE, reacţiile astmaticului la ceilalţi stimuli cresc. De fapt, severitatea bronhoconstricţiei depinde de inflamaţia asociată sau nu alergiei.

Indicaţia desensibilizării specifice se rezumă la cazurile dovedite de aeroalergeni, suficient de severe ca să justifice efortul financiar şi de timp, cazuri care nu pot fi controlate medicamentos. Familia trebuie avertizată asupra duratei

Tabel 9.16. Recomandări terapeutice în astmul uşor (după NAEPP, 1997)

Tipul de astm	Controlul pe timp lung (tratament de întreţinere)	Îndepărtarea rapidă a simptomelor sau pretratament	Educaţie
Uşor intermitent	Nu necesită medicaţie zilnică	β-2 agonişti cu acţiune scurtă inahalator, la nevoie	Bolnavii trebuie învăţaţi despre elementele de bază privind astmul, cum să folosească un inhaler sau spacer, când să folosească medicamente şi cum să evite factorii declanşatori din mediu. Trebuie întocmit un autoplan de îngrijire care să includă şi exacerbările.
Uşor persistent	Medicaţie o dată/zi cu doze mici de corticosteroizi inhalator şi cromolin sau nedocromil, ca droguri de primă alegere şi doze mici de teofilin sau inhibitori de leucotriene	*β-2 agoniştii cu acţiune scurtă inahalator sunt necesari pentru îndepărtarea simptomelor	Toate cele de mai sus, în plus trebuie învăţat să aprecieze (monitorizeze) starea în care se află. Trebuie inclus într-un grup de educaţie. Autoplanul de îngrijire trebuie revizuit şi adaptat la zi.
Indus de efort	Sunt recomandaţi corticocosteroizi inhalatori	β-2 agonişti cu acţiune scurtă sau Cromolyn trebuie administraţi înaintea efortului	Profesorii şi antrenorii copiilor cu astm trebuie avertizaţi. Atleţii de performanţă trebuie să se informeze la Comitetele Olimpice asupra standardelor pentru utilizarea medicamentelor.

* Nevoia de folosire zilnică a β_2 agoniştilor cu acţiune scurtă indică necesitatea unei terapii adiţionale.

Tabel 9.17. Dozele uzuale ale medicamentelor folosite pentru controlul pe timp îndelungat al astmului uşor persistent (După NAEPP, 1997)

Medicamentul	Doza la adult	Doza la copil	Comentarii
Doze mici de corticoizi inhalator			
• Beclometazon (cu CFC) doza totală: 42 µg/inhalaţie 84 µg/inhalaţie	168-504 µg/zi 4-12 inhalaţii/zi 2-6 inhalaţii/zi	84-336 µg/zi 2-8 inhalaţii/zi 1-4 inhalaţii/zi	
• Beclometazon (cu HFA) 40 µg/inhalaţie 80 µg/inhalaţie	160-480 µg/zi 4-12 inhalaţii/zi 2-6 inhalaţii/zi	80-320 µg/zi 2-8 inhalaţii/zi 1-4 inhalaţii/zi	
• Budesonid Doza totală: 200 µg/doză/DPI	 200-400 µg/zi 1-2 inhalaţii/zi	 200 µg/zi 1 inhalaţie/zi (0,05 mg/kg)	
• Flunisolid-doza totală: 250 µg/inhalaţie	500-1000 µg/zi 2-4 inhalaţii/zi	500-750 µg/zi 2-5 inhalaţii/zi	
• Fluticason-doza totală: 44 µg/inhalaţie 88 µg/inhalaţie (măsurate cu dose-inhaler) DPI	88-264 µg/zi 2-6 inhalaţii/zi	88-176 µg/zi 2-4 inhalaţii/zi	
• Triamcinolon acetonid doza totală 100 µg/inhalaţie	400-1000 µg/zi 4-10 inhalaţii/zi	400-800 µg/zi 4-8 inhalaţii	
Alte medicamente			
• Cromolyn sodium	6-16 inhalaţii/zi	3-12 inhalaţii/zi	O doză trebuie dată înainte de efort
• Nedocromil sodium	4-16 inhalaţii/zi	2-8 inhalaţii/zi	
• Teofilina	10 mg/kg/zi, iniţial	16 mg/kg/zi iniţial	Nivelele serice trebuie ajustate la 5-15 µg/ml şi monitorizate
• Zileuton	600 mg per os de 4 ori/zi		Trebuie monitorizate nivelele de alaninamino-transferază
• Montelukast	10 mg per os la culcare	5 mg per os la culcare	
• Zafirlukast	20 mg per os x 2/zi		Rar, hepatotoxicitate

CFC = clorofluorocarbon, HFA = hidrofluoroalkan, DPI = *dry-powder inhaler*

lungi a tratamentului, a necesităţii repetabilităţii injecţiilor (traumatism psihic) şi asupra riscului reacţiei anafilactice care planează la fiecare administrare. În 25% dintre cazurile de alergii sigure, nu s-au remarcat ameliorări.

Bronhovaxom (preparatul autohton Bronhodin) este un imunostimulant cu activitate nespecifică, bine tolerat, administrat pe cale orală, care conţine lizat bacterian de *Haemophilus, pneumococ, Klebsiella,* stafilococ şi streptococ piogen şi *viridans, Neisseria.* Se recomandă în doză de 3,5 mg/zi, 10 zile/lună, 3 luni consecutiv. Stimulează apărarea naturală a organismului, creşte rezistenţa la infecţii prin creşterea imunoglobulinelor secretate la nivelul mucoasei respiratorii şi este un adjuvant preţios în tratamentul profilactic al astmului declanşat de infecţii respiratorii repetate.

Cu efecte asemănătoare se poate recomanda şi produsul Ribomunyl care conţine ribozomi şi proteoglicani extraşi din germeni cel mai frecvent implicaţi în infecţiile respiratorii. Prin activarea imunităţii specifice şi stimularea memoriei imune, ca şi prin stimularea memoriei de IgA secretat în mucoasa bronşică, frecvenţa crizelor de astm declanşate de episoade infecţioase scade.

FIBROZA CHISTICĂ. MANIFESTĂRI PULMONARE

Fibroza chistică (FC), boală cu transmitere autozomal recesivă, este cea mai frecventă boală genetică a populaţiei albe. Afecţiunea se manifestă multisistemic, cu interesarea organelor exocrine (aparat respirator, digestiv şi tractul reproducător al sexului masculin). Descrisă iniţial în 1938, FC a fost considerată multă vreme o curiozitate medicală care asocia boala pulmonară obstructivă complicată cu infecţii recurente şi evoluţie invariabil fatală, insuficienţă pancreatică, infertilitate masculină la care se adaugă hiperconcentraţie electrolitică a sudorii. Până în anii '60, puţini bolnavi supravieţuiau perioadei de sugar, 10% dintre ei mureau de ileus meconial în perioada neonatală, iar cei care depăşeau vârsta de un an erau în mod tipic malnutriţi şi mureau precoce de infecţii pulmonare recurente şi persistente. Cunoaşterea mai profundă a bolii a condus la descoperirea unor forme „incomplete" (dacă ne referim la descrierea princeps). Astfel, s-au descris anomalia sudorală exclusivă, absenţa congenitală a canalului deferent, forme clinice fără afectare funcţională pancreatică; de asemenea, s-a descoperit că afectarea pulmonară are un spectru foarte larg de manifestări şi se poate exprima clinic de la boală pulmonară cronică asociată cu infecţie cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* până la tuse spastică, frecventă, încadrată uneori în diagnosticul de astm. Cercetarea genotipului a permis încadrarea tuturor acestor cazuri în diagnosticul de FC. Triada clasică: boala pulmonară cronică, insuficienţa pancreatică şi hiperconcentraţia electrolitică a sudorii este întâlnită în 67% dintre cazuri. Paleta manifestărilor clinice este mult mai largă şi include, în afară de ileusul meconial la nou născut, icterul colestatic precoce, ciroza biliară Bodian, refluxul gastro-esofagian, prolapsul rectal, malnutriţie cronică neexplicată exclusiv de insuficienţa pancreatică exocrină şi necorectată de tratamentul substitutiv cu enzime pancreatice. Pancreatita recurentă, descrisă iniţial numai în formele clinice cu funcţie pancreatică normală, este citată recent drept complicaţie posibilă în formele „clasice" de FC. Diabetul zaharat este cu 25% mai frecvent la bolnavii cu FC în comparaţie cu populaţia generală.

Până recent, FC era considerată exclusiv o boală pediatrică, dar tratamentele mai agresive recente au avut ca efect creşterea duratei medii de supravieţuire, care este acum de 25-30 ani în ţările dezvoltate. În lume trăiesc peste 40.000 bolnavi (Europa şi SUA), mulţi dintre aceştia fiind încadraţi social.

Genetica în fibroza chistică

Defectul de bază care se află la originea tuturor acestor manifestări clinice este codificat la nivelul unei gene situate pe cromozomul 7 şi care a fost denumită generic gena FC. De fapt, această genă codifică sinteza unei proteine de membrană denumită CFTR (*cystic fibrosis transmembranar regulator*) care joacă rolul unui canal transmembranar pentru ionul de clor. Există diferite tipuri de defect la acest nivel, care explică multitudinea mutaţiilor. Astfel, CFTR lipseşte la nivel membranar (rămânând stocată intracelular) sau se găseşte la nivel membranar, dar este nefuncţională. În fine, CFTR se află la nivel membranar, îşi îndeplineşte funcţia de canal de Cl^-, dar are un timp de deschidere prea scurt. Efectul acestor deficienţe se traduce într-un singur mod: scăderea permeabilităţii pentru Cl^- la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale, urmată de incapacitatea acestora de a secreta lichide ca răspuns la stimularea beta-adrenergică. Secreţiile exocrine sunt din acest motiv de o vâscozitate excesivă, stagnează şi obstruează canalele excretorii pancreatice, respectiv ale bronşiilor de calibru mic şi mijlociu, explicând manifestările multisistemice ale bolii. Secreţia de lichide este controlată în general de hormoni şi substanţe neurotransmiţătoare, care se leagă de receptori specifici. Toate celulele exocrine au membrane neexcitabile, astfel că intrarea în acţiune a proteinelor transmembranare (care au funcţie de canale ionice) este coordonată de cAMP (adenozin monofosfat ciclic) şi Ca^{2+}. Existenţa unei proteine transmembranare anormale (CFTR) care reduce virtual conductanţa epiteliului pentru ionul de clor până la nivelele nedetectabile este esenţa defectului molecular în FC. Gena a fost identificată în 1989 de către Collins, Tsui şi Riordan în SUA şi Canada.

Corelaţia genotip-fenotip în FC. Au fost izolate până acum 400 de mutaţii (variante de genotip) în FC. Cea

mai frecventă (67%) este ΔF 508 (deleţia fenilalaninei la nivelul codonului 508). Homozigoţii cu acest genotip au fost extensiv studiaţi. Toţi prezintă creşterea concentraţiei electroliţilor în sudoare (Cl^- şi Na^+), insuficienţă pancreatică exocrină cu debut precoce, un spectru foarte larg al manifestărilor pulmonare. Homozigoţii pentru gena W 1282 X sunt mai frecvenţi în rândul evreilor askenazieni. Mutaţia N 1303 K se comportă clinic ca insuficienţă pancreatică precoce şi cu manifestări pulmonare variabile, fiind greu de distins clinic de homozigoţii ΔF 508. Studii multicentrice internaţionale asupra corelaţiei genotip-fenotip au ajuns la concluzia că, dacă se cunoaşte genotipul, se poate face o predicţie corectă referitoare la starea funcţională a pancreasului. Genotipul cu alela R 117 H va avea funcţie pancreatică normală, iar afectarea pulmonară va fi uşoară sau medie. Studiile nu fac deocamdată nici o referire privind relaţia dintre dintre genotip şi durata de supravieţuire, pentru aceasta fiind necesare cercetări suplimentare. Genotipul nu permite însă nici un fel de predicţie asupra severităţii afectării pulmonare, ceea ce înseamnă că şi alţi factori interferă fenotipul pulmonar, aceştia având însă tot o determinare genetică (studii pe gemeni mono- şi dizigoţi). Genotipul CFTR se corelează cu gradul disfuncţiei glandelor sudoripare. Nivelul scăzut al clorului în sudoare se asociază cu o funcţie pancreatică suficientă. Pentru diagnosticul prenatal şi sfatul genetic trebuie ştiut că următoarele genotipuri se asociază cu insuficienţă pancreatică exocrină cu debut precoce: ΔF 508/ΔF 508, G 542 X/ΔF 508, R 553 X/ΔF 508 , W1282 X/ΔF 508, N 1303 K/ΔF 508, 621 + 1 G→F/ΔF 508, 1717-1 G→/ΔF 508. În schimb, bolnavii cu genotip R 117 h/ΔF 508 vor avea funcţie pancreatică normală. Diferitele alele au un spectru extrem de larg de manifestări pulmonare. Pacienţii la care ambele alele sunt cunoscute a fi asociate cu insuficienţă pancreatică o dezvoltă precoce (înainte de 2 ani) pe când cei la care una din alele este R117 H, au mare probabilitate să nu dezvolte insuficienţă pancreatică şi nu necesită monitorizare în acest sens. Un studiu pe cazuri din Sardinia a dovedit că alela T 3381 în forma homozigotă sau heterozigotă nu asociază manifestări clinice respiratorii sau digestive tipice FC, în schimb, în condiţii de climat cald şi uscat, ca o consecinţă a unui nivel crescut de Cl^- şi Na^+ în sudoare, dezvoltă crize de deshidratare hipotonă (hiponatremie, hipocloremie, hipokaliemie şi alcaloză metabolică). Se poate considera că mutaţia T 3381 semnalează o formă uşoară-medie de FC cu eliminare izolată crescută a clorului şi sodiului prin sudoare, sursa deshidratării hipotone (pierderi anormale de electroliţi/unitatea de timp în sezonul cald). Absenţa congenitală bilaterală a canalului deferent este întâlnită la 95% dintre pacienţii de sex masculin care suferă de FC, fiind sursa infertilităţii acestora la vârsta adultă. Există un fenotip de FC care prezintă o funcţie pancreatică normală, formă medie de boală pulmonară şi absenţa congenitală a canalului deferent. Se poate vorbi în acest caz de forma primitivă genitală a FC. Studiul genotipului acestor bolnavi a arătat că unii prezintă o mutaţie tipică pentru FC la o singură alelă (72%), în timp ce alţii (19%) au aceste mutaţii pe ambele alele. Este vorba de alela 5T asociată cu o mutaţie CFTR caracteristică FC. Genotipul F 508/5T se caracterizează fenotipic prin boală pulmonară de severitate medie, absenţa afectării funcţionale pancreatice şi absenţa congenitală a canalului deferent. Alela 5T în intronul 8 al CFTR are ca efect clinic infertilitatea masculină.

Afectarea pulmonară în fibroza chistică

Nou născuţii cu FC, care decedează în primele zile de viaţă din cauza ileusului meconial, nu prezintă afectare pulmonară (la naştere, plămânii sunt histologic normali). Se poate deduce că afectarea pulmonară în FC nu este congenitală, dar apare precoce. 53% dintre bolnavi au în momentul diagnosticării boala pulmonară şi cea digestivă constituite, dar un procent de 18% dintre ei suferă de afectare pulmonară exclusivă. Oricum, înaintea vârstei de 4 luni, se notează afectare pulmonară în FC.

Din punct de vedere fiziopatologic, simptomatologia poate fi înţeleasă dacă se acceptă că celulele secretoare de mucus (*goblet-cell* din stratul epitelial şi celulele specializate din submucoasă) secretă mucus cu o vâscozitate anormală. Acesta conduce la obstrucţia mecanică, totală sau parţială, a bronhiilor de calibru mic, astfel că, în stadiile iniţiale, FC se manifestă ca o boală a căilor aeriene (bronşita, broşiolita şi bronşiectazia sunt afectări evasiuniversale). Mai târziu, cu concursul infecţiei supraadăugate, apare şi afectarea alveolară pulmonară (atelectazii, condensări, abcese).

Boala pulmonară din FC se caracterizează prin inflamaţie peribronşică şi dopuri de mucus în căile respiratorii, datorită unui exsudat muco-purulent. Aceasta conduce la retenţie progresivă de aer (hiperinflaţie), urmată de condensări şi evoluţie spre fibroza pulmonară. În mod tipic, căile aeriene inferioare se colonizează cu bacterii, dintre care cele mai constante şi redutabile sunt cele din genul *Pseudomonas aeruginosa*.

Prima leziune pulmonară realizează obstrucţia căilor respiratorii inferioare mici, ducând la tulburarea raportului ventilaţie/perfuzie. Din punct de vedere clinic, primele manifestări sunt tuse şi *wheezing* care evoluează ca *wheezing* recurent, bronşită astmatiformă sau chiar astm. De aceea, cercetarea clorurilor în sudoare la copiii etichetaţi astmatici devine obligatorie.

Pe acest fond de dispnee de tip expirator şi tuse, pot surveni agravări clinice şi funcţionale datorită episoadelor de exacerbare a infecţiei pulmonare. Anomalia secreţiei de mucus în FC nu este atât în sens cantitativ, cât mai ales în sens calitativ (vâscozitate excesivă prin conţinut mai sărac în apă şi nu datorită unor anomalii biochimice ale glicoproteinelor, aşa cum se credea până acum).

Stratul de mucus este indispensabil unui *clearence* muco-ciliar adecvat, condiţie absolut necesară apărării locale pulmonare eficiente. Celulele epiteliale ale epiteliului respirator sunt responsabile de mişcarea unidirecţională a cililor şi a păturii de mucus. Ele constituie sistemul de transport muco-ciliar, mecanism esenţial în captarea şi evacuarea particulelor şi microorganismelor pătrunse la nivelul căilor aeriene. Sistemul optim de transport este asigurat de interacţiunea eficientă dintre un strat de mucus de consistenţă şi grosime adecvate şi celulele ciliare ale stratului epitelial. Alături de acţiunea fagocitară a macrofagelor alveolare, considerate prima linie de apărare a plămânului, mecanismul transportului muco-ciliar previne, de asemenea, infectarea plămânului.

În FC, acest echilibru este precar, mucusul cu vâscozitate excesivă nemaifiind capabil să intervină eficient în *clearence*-ul muco-ciliar. Mucusul „ideal" are elasticitate mare şi vâscozitate mică. Funcţia muco-ciliară nu este afectată numai de anomalia de consistenţă a mucusului, ci şi de modificarea diametrului căilor respiratorii, precum şi de disfuncţia ciliară.

În mod normal, secreţia mucusului bronşic este independentă de stimularea umorală, hormonală sau a sistemului nervos vegatativ. Hormonii estrogeni, care intră în funcţie după pubertate, stimulează secreţia de mucus a *goblet-cell*, de aceea după pubertate se remarcă o agravare a funcţiei respiratorii, în special la fete. Sub acţiunea unor factori iritanţi (poluanţi, tutun) sau prin afectarea zonală a *clearence*-ului muco-ciliar (ca în FC sau în sindromul cililor imobili), se realizează retenţie de mucus, stază şi infecţie.

Dopurile de mucus, care prin suprainfecţie bacteriană devin dopuri muco-purulente, se întâlnesc la 67% dintre cazuri sub vârsta de 4 luni şi ating 96% dintre cazuri peste vârsta de 2 ani. Se poate deduce că incidenţa bolii pulmonare creşte cu vârsta şi, în cele din urmă, se constituie un cerc vicios stază-infecţie-stază.

Exacerbarea fenomenelor pulmonare în FC, după o [illegible] propusă în 1989 de Albany Medical College, [illegible] următorii parametri pe care medicul trebuie [illegible] în mod activ, şi anume:

1. Creşterea tusei şi a producţiei de spută (schimbare de volum, aspect, culoare, transformare muco-purulentă).
2. Respiraţii mai scurte.
3. Scăderea toleranţei la efort fizic.
4. Apariţia râlurilor bronşice (+ alveolare) la auscultaţie.
5. Febră (inconstantă).
6. Anorexie.
7. Scădere în greutate.
8. Agravare radiologică (inconstant) (Fig. 9.33. – A şi B).
9. Agravarea probelor funcţionale respiratorii, în special capacitatea vitală şi VEMS.

Se poate remarca din această enumerare că tusea, manifestare comună în FC, apare ca semn clinic atât în tabloul clinic al bolii, cât şi în timpul exacerbărilor pulmonare. Durerea toracică este rară în FC, dar ea poate fi generată de complicaţii de tip pneumotorax sau pneomomediastin. Dacă este bilaterală sau simetrică originea ei pulmonară, este aproape exclusă fiind generată de dureri musculo-scheletice. Hemoptizia din FC a luat locul hemoptiziei tubeculoase (din punct de vedere al incidenţei). Manifestările sistemice (febra) se întâlnesc doar la 1/3 dintre bolnavi, de asemenea leucocitoza şi reactanţii de fază acută (VSH).

Pentru evaluarea funcţiei pulmonare din FC, examenul clinic exclusiv este considerat insuficient. Se recomandă ca, alături de scorul de diagnostic radiologic, să fie prezentat scorul bazat pe rezultatele testelor funcţionale respiratorii. Astfel, pe baza valorilor FEF (*Forced Expiratory Flow*), bolnavii cu FC se pot subîmpărţi în 3 subgrupe (în funcţie de gravitate).

1. FEF = 80% din normal. Această categorie se agravează uniform şi progresiv în următorii ani, FEF scăzând cu 8%/an.
2. FEF = 40% din normal; bolnavi la care deteriorarea funcţională respiratorie are loc mai rapid, înregistrându-se o scădere a FEF cu 8,5%/an.
3. Alterarea gravă a FEF (sub 40% din normal), ceea ce conduce la grave fenomenele de insuficienţă respiratorie, cu o deteriorare progresivă de 6%/an.

Se poate remarca din acest scor că scăderea capacităţii funcţionale respiratoriii scade exponenţial în fiecare an cu 8%. Ajunşi în stadiul III, de obicei după atingerea vârstei pubertare, băieţii supravieţuiesc mai mult.

Cuantificarea gravităţii FC se mai poate face în funcţie de VEMS, capacitatea vitală şi scintigrafia pulmonară.

Pentru un grup de bolnavi trataţi standard între 13-18 ani, capacitatea vitală reprezintă doar 62% din cea prezisă pentru vârstă şi greutate. Se poate deduce că în FC există o deteriorare progresivă şi relativ uniformă a funcţiei respiratorii (fig. 9.34. – A şi B).

Atenţia cercetătorilor este concentrată asupra tratamentului bolii pulmonare, considerându-se că tratarea viguroasă a exacerbărilor infecţiilor pulmonare ar putea încetini evoluţia, care pare inexorabilă. De fapt, durata medie de viaţă a acestor bolnavi este de 20 de ani, dar cu 2-3 luni înainte de deces funcţia lor pulmonară este extrem de compromisă.

Tot pentru evaluarea funcţiei pulmonare se mai poate utiliza scintigrafia pulmonară cu ^{99}Tc, care realizează un scor pentru raportul ventilaţie-perfuzie, în timp ce aerosolii cu Krypton radioactiv aduc informaţii referitor la ventilaţia pulmonară. Ori de câte ori se asociază hipoxie se pot evidenţia prin aceste metode tulburări de ventilaţie sau de ventilaţie/perfuzie.

S-a demonstrat, de asemenea, că există o relaţie certă între starea de nutriţie şi funcţia pulmonară, deteriorarea primei condiţionând-o pe cea de a doua.

Fig. 9.33. **A.** Fibroză chistică, aspect radiologic într-un puseu de acutizare cu bronhoree purulentă. Îngroşarea extensivă a desenului peribronşic şi importante tulburări de ventilaţie, cu hipertransparenţa câmpurilor pulmonare prin „sechestrarea" aerului în plămâni. **B.** Acelaşi caz, imagine radiologică de profil.

Infecţia pulmonară cronică cu Pseudomonas aeruginosa *în fibroza chistică*

Infecţiile pulmonare recurente reprezintă veritabila caracteristică a evoluţiei bolnavilor cu FC. *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* şi mai ales *Pseudomonas aeruginosa* sunt agenţii etiologici cei mai întâlniţi. Ultimul dintre cei citaţi realizează infecţia cronică pulmonară, cu particularităţi evolutive specifice pentru bolnavul cu FC. În cele din urmă, infecţia cu *Pseudomonas aeruginosa* constituie principala cauză de deces al acestor bolnavi, la sfârşitul unei perioade în care se înregistrează un ritm de deteriorare a funcţiei pulmonare cu o evoluţie de tip exponenţial care a devenit previzibilă la bolnavii netrataţi. Afectarea pulmonară progresivă, caracteristică acestei

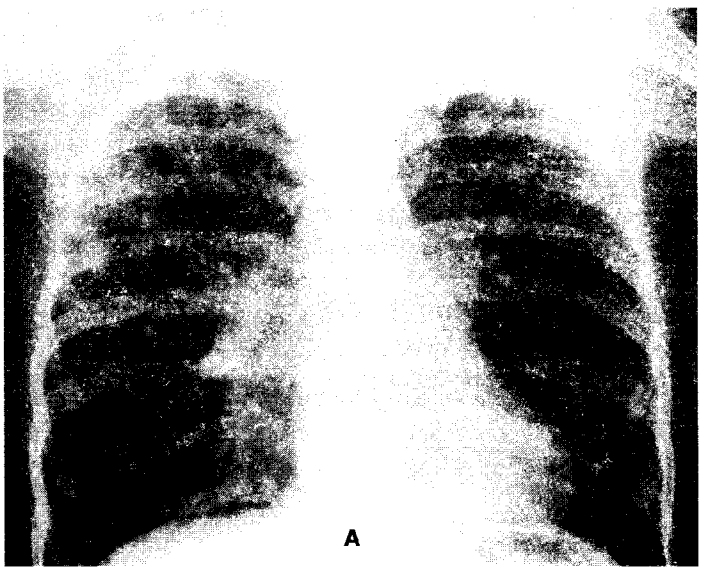


Fig. 9.34. **A şi B.** Fibroză chistică, aspect radiologic. Radiografie de faţă şi de profil la o fetiţă în vârstă de 9 ani.

infecţii, este rezultatul unui proces inflamator cronic la nivelul bronşiilor, secundar formării locale de complexe imune între antigenele *Pseudomonas aeruginosa* şi anticorpii care sunt produşi exuberant. Se înregistrează de fapt un paradox. Funcţia imunitară sistemică şi locală a bolnavilor cu FC este intactă. Organismul răspunde printr-un nivel remarcabil de anticorpi îndreptaţi împotriva tuturor antigenelor de *Pseudomonas aeruginosa*. În ciuda acestei reacţii, nu se reuşeşte distrugerea bacteriei şi *clearance*-ul bacterian nu are loc. Se formează, în schimb, complexe antigen-anticorp care generează efecte imunopatologice, ducând la declanşarea inflamaţiei cronice la nivelul bronşiilor, urmată de distrugerea peretelui bronşic, bronşiectazie, supuraţie pulmonară cronică. Incapacitatea organismului gazdă (bolnavul cu FC) de a se debarasa de *Pseudomonas aeruginosa*, în ciuda unui sistem imun intact, ţine de anumite caractere ale acestui agent bacterian. *P. aeruginosa* este un germen oportunist extracelular care uzează de două tipuri de mijloace pentru a învinge sistemul de apărare a gazdei. În primul rând, produce un mare număr de substanţe extracelulare (proteaze, lipaze, toxine) care inhibă funcţia celulelor ataşate sistemului imun (fagocite, NK cells, T cells), inactivează principalele citokine (IL1, IL2, IFN1, TNF), clivează unele molecule de imunoglobuline, între care IgA secretor, inactivează complementul. Prin toate aceste acţiuni, el se opune clearance-ului bacterian. Al doilea mijloc de supravieţuire îndelungată este reprezentat de creşterea defensivă, cu formare de biofilm caracteristic speciilor mucoide (*rougle*). La nivelul biofilmului germenele se află într-un spaţiu protejat, căci răspunsul fagocitar este minim şi există o barieră mecanică între germene şi acţiunea conjugată a anticorpilor şi complementului. Tot la nivelul biofilmului se selecţionează cu mai mare uşurinţă suşe de germeni multirezistenţi la antibiotice. Înmulţirea *Pseudomonas aeruginosa* prin biofilm aduce în prim plan alginat-ul, componentul major al biofilmului (exopolizaharid mucoid). Germenii protejaţi de alginat nu sunt foarte patogeni (bacteriemia şi toxemia sunt practic absente, în ciuda unui număr mare de agenţi bacterieni), în schimb sunt foarte persistenţi. Se acumulează mari mase de germeni care nu pot fi eliminaţi şi care, împreună cu toxinele şi substanţele extracelulare, sunt reţinuţi în matricea biofilmului. Germenii sunt protejaţi atât de acţiunea antibioticelor cât şi de acţiunea neutralizantă a anticorpilor. Formele mucoide produc o mare cantitate de alginat, iar serul bolnavilor conţine anticorpi specifici anti-alginat (care nu au însă acţiune protectoare). Se declară infecţie cronică cu *Pseudomonas aeruginosa* depistarea succesivă, timp de 6 luni, a germenelui în spută sau aspirat traheal, la care se asociază o creştere de 4-5 ori a nivelului seric al precipitinelor anti-pseudomonas. Studii extensive efectuate pe un număr mare de bolnavi au arătat că infecţia cronică cu *P. aeruginosa* este precedată de o perioadă în care prezenţa germenelui este identificată intermitent (perioada optimă pentru tratament antibiotic intensiv vizând eradicarea infecţiei sau întârzierea transformării ei în infecţie cronică). Oricum, purtătorii cronici de *P. aeruginosa* se recrutează la sfârşitul primei decade de viaţă sau în cursul celei de a doua. Se consideră că sunt infectaţi 20% dintre bolnavii peste vârsta de 3 ani, ajungând la 50-70% la adolescenţi. Fecventarea asiduă a centrelor de tratament pentru bolnavii cu FC creşte incidenţa infecţiei şi se pot demonstra infecţii încrucişate (nozocomiale) precum şi infecţii iniţiale cu suşe nemucoide de *P. aeruginoasa* care glisează apoi spre forme mucoide. O observaţie mai veche constata că bolnavii cu FC care au hipergamaglobulinemie prezintă alterarea progresivă previzibilă a funcţiei pulmonare, într-un ritm constant. Azi se ştie că această hipergamaglobulinemie exprimă de fapt un nivel înalt de precipitine anti-pseudomonas şi că afectarea pulmonară progresivă se datoreşte reacţiilor inflamatorii secundare formării locale de imunocomplexe (semnalate la periferia biofilmului). Cea mai severă afectare pulmonară, exprimată prin scăderea sub 70% a valorii predictibile a CV şi FEV_1, se întâlneşte la bolnavii cu hiper IgA_2 şi hiper IgG_3 (asociate cu nivele înalte de precipitine anti-pseudomonas). Creşterea titrului de anticorpi este progresivă cu înaintarea în vârstă şi este direct corelată cu deteriorarea funcţiei pulmonare. Complexele imune (antigen *P. aeruginosa* – precipitine anti-pseudomonas) conduc la eliberarea de proteaze leucocitare, mieloperoxidaze şi radicali de O_2, substanţe care contribuie la afectarea ireversibilă a ţesutului pulmonar. Răspunsul umoral prin nivele crescute de anticorpi contribuie la injuria tisulară progresivă prin intrarea în joc a unui mecanism imunopatologic. În lumina acestor date, determinarea complexelor imune circulante trebuie să facă parte din metodologia de evaluare curentă a copilului mare cu FC. Se realizează astfel paradoxul evocat anterior: sistemul imun intact al gazdei reuşeşte să protejeze organismul împotriva invaziei bacteriene sistemice, dar interferarea mecanismului local de apărare a mucoasei respiratorii nu reuşeşte să realizeze clearance-ul bacterian aştepat. Vaccinarea anti-pseudomonas a bolnavilor cu FC nu a avut efectul protector scontat, ci a dus la o deteriorare accelerată a funcţiei pulmonare, prin creşterea cantităţii de complexe imune (aport suplimentare de antigen).

Tratamentul afectării pulmonare în fibroza chistică

În afara metodelor fizioterapeutice de fluidificare şi apoi de facilitare a eliminării secreţiilor bronşice hipervâscoase, care au intrat deja în arsenalul terapeutic aplicat zilnic bolnavului cu FC (aerosoli fluidifianţi, tapotament toracic, drenaj şi aspiraţie bronşică) completate cu tratament de substituţie cu fermenţi pancreatici şi dietă hiperproteică/hipercalorică care vizează corectarea malnutriţiei, atenţia cercetătorilor este concentrată asupra

tratamentului antibacterian şi antiinflamator ca obiective terapeutice majore.

Tratamentul antibacterian este, în fond, tratamentul anti-pseudomonas, agenţii terapeutici utilizaţi fiind tot mai noi, mai scumpi şi mai sofisticaţi, adaptaţi suşelor de *P. aeruginosa* cu multirezistenţă dobândită genetic la antibioticele anterior utilizate. Două tipuri de scheme terapeutice îşi dispută întâietatea:

1. Tratamentul *„à la demande"* aplicat ori de câte ori este necesar şi există semne clinice şi biologice de exacerbare a infecţiei pulmonare.

2. Tratamentul cronic de întreţinere sau tratamentul cronic supresiv, propus şi aplicat cu rezultate remarcabile de către Centrul Danez de FC. Acesta constă în cure de tratament antibiotic intensiv aplicat de 3-4 ori pe an, timp de două săptămâni, prin internarea bolnavului într-un centru specializat, timp în care primeşte fie tobramicină (20-30mg/kg) + piperacilină (200 mg/kg), fie ceftazidime (150-250 mg/kg) sau aztreonam (150-200 mg/kg) sau imipenem (ca alternativă, recent a fost propus meropenem). Între aceste intervale, adaptat fiecărui bolnav, se recomandă zilnic aerosoli cu colistin ± ciprofloxacină oral (20-40 mg/kg). Această schemă de tratament a condus la ameliorarea remarcabilă a duratei de supravieţuire (care este posibilă pentru 90% dintre bolnavi la 10 ani de la diagnosticarea infecţiei cronice cu *P. aeruginosa*). Scopul tratamentului periodic este acela de a suprima numărul şi activitatea germenilor, scăzând sursa antigenelor bacteriene care se află la originea complexelor imune.

Ameliorarea clinică care se obţine se remite la 1-2 luni de la sistarea curei de antibiotice aplicate intensiv, de aceea repetarea ciclului devine necesară.

Oportunitatea tratamentului antiinflamator în FC a fost luată în discuţie din momentul în care s-a înţeles că afectarea pulmonară ireversibilă, caracteristică bolii, are la origine procese imunopatologice. Două tipuri de medicamente antiinflamatoare au fost propuse: corticoterapia şi antiinflamatoarele nesteroidiene (ibuprofen). Două studii publicate în 1995 pun în balanţă avantajele şi dezavantajele uneia sau alteia dintre metode. Corticoterapia în doză de 2 mg/kg a fost abandonată din cauza efectelor secundare indezirabile. Autorii disting indicaţia *acută* a corticoterapiei în FC rezervată sindromului bronşiolitic la sugar, obstrucţiei refractare a căilor aeriene şi aspergilozei alergice bronhopulmonare. Pentru a sista evoluţia progresivă a bolii pulmonare care are la origine inflamaţia cronică mediată imun, s-a efectuat un studiu dublu orb la copii de 6-14 ani cu CV şi FEV având valori sub 60% din valoarea predictibilă, infecţii cronice cu *P. aeruginosa* (s-au exclus bolnavii infectaţi cu *P. cepacia*). S-a ajuns la concluzia că schema de terapie care prevedea prednison 1 mg/kg în zile alternante, aplicată timp de 4 ani, conduce la ameliorarea parametrilor respiratori şi la oprirea evoluţiei previzibile (CV a fost mai mare decât valoarea predictibilă). Mecanismul prin care corticoizii interferă inflamaţia cronică la nivelul bronşiilor este doar parţial explicat: se pare că este supresat factorul de necroză tumorală şi IL_1, produse de monocite, ceea ce face să scadă răspunsul inflamator la antigenele bacteriene. De această terapie beneficiază numai copiii cu forme moderate şi medii de afectare pulmonară, încadrate după scorul clinic Schwachman şi scorul radiologic Brasenfeld. Prednisonul reduce inflamaţia activă la nivelul căilor aeriene inferioare, dar nu poate realiza retrocedarea fibrozei, care se instalează după un proces inflamator cu evoluţie îndelungată. Doza alternativă de 2 mg/kg nu a dat rezultate superioare, în schimb a condus la un număr crescut de efecte adverse.

Tratamentul antiinflamator este eficient numai înainte de instalarea leziunilor pulmonare ireversibile. Un studiu alternativ vizând copii cu FC cu vârsta cuprinsă între 5 şi 39 de ani, cu afectarea medie a funcţiei pulmonare, recomandă ibuprofen oral de două ori pe zi timp de 4 ani. Nivelul seric propus a fost de 50-100 μg/ml la o doză ajustată individual. Gradul de alterare previzibil a FEV_1 a fost mai mic decât la grupul martor la sfârşitul celor patru ani. Ca şi în studiul precedent, pacienţii eligibili aveau forme medii de boală pulmonară căci numai în aceste forme se poate spera la o încetinire a ritmului de deteriorare funcţională respiratorie; nu s-au semnalat efecte adverse importante, cel mai frecvent fiind epistaxisul, niciodată foarte important.

Dintre variantele terapeutice, deocamdată inoperante în ţara noastră, se mai pot cita:

Tratamentul cu antiproteaze. Elastaza este enzima granulocitară cu cel mai mare potenţial distructiv asupra ţesutului pulmonar. În FC există în spută o cantitate mare de elastază, care ar putea fi neutralizată de inhibitori fiziologici ai elastazei care sunt *α1-PI (α1-proteinase inhibitor)* şi SLPI (*secretory leukoprotease inhibitor*) administrate sub formă de aerosoli.

Tratamentul cu rhADN-ază (recombinant human DNA-ase). Acumularea de secreţii vâscoase infectate în căile aeriene constituie veritabila caracteristică a afectării pulmonare în FC. Moartea celulară a neutrofilelor eliberează cantităţi mari de ADN, care are calitatea intrinsecă de a forma geluri vâscoase, ceea ce exacerbează vâscozitatea preexistentă a secreţiilor bronşice. Prin tehnici de inginerie genetică s-a obţinut un produs care conţine ADN-ază umană cu rol litic, fără efect alergizant. Produsul Pulmozyme (Genetech/La Roche) reduce remarcabil vâscozitatea sputei, pe care o lichefiază la scurt timp după administrare. Efecte adverse minime şi îmbunătăţirea funcţiei pulmonare recomandă în viitor acest produs în locul/alături de aerosolii simpli fluidifianţi.

Terapia genică aplicată din 1993 are ca principiu de bază introducerea cu ajutorul unui vector (adenovirusuri recombinate cu funcţia de replicare abolită) a unor secvenţe de ADN cu CFTR funcţional. Calea de administrare este prin aerosoli, iar organul vizat este plămânul.

Transplantul cord-pulmon, alternativă terapeutică scumpă, are încă adepţi, fiind rezervat cazurilor aflate deasupra resurselor terapeutice actuale. Nu există experienţă suficientă privind evoluţia pe termen lung a acestor bolnavi, iar problema donatorilor întâmpină aceleaşi dificultăţi ca orice transplant de organ.

Prognosticul afectării pulmonare în FC

În anul 1986, Katz propune un scor pentru aprecierea prognosticului în FC. Parametrii luaţi în discuţie sunt umătorii:

1. Nivelul general de activitate: oboseală, plăcere de joacă, rezultate şcolare.
2. Examen fizic: tuse, raluri, cianoză, degete hipocratice.
3. Starea de nutriţie: talie, greutate, aspectul maselor musculare şi al scaunelor.
4. Radiografia pulmonară: atelectazii, infiltrate.

Fiecare dintre aceşti parametrii este notat între 0 şi 25.

Punctajul astfel obţinut se interpretează după cum urmează:

90-100 – prognostic excelent;
80-90 – prognostic bun (necesită cure de antibiotice administrate intermitent);
70-79 – prognostic de gravitate medie (necesită internări periodice;
50-60 – prognostic sever (necesită spitalizare de 1-2 ori pe an);
50 – prognostic foarte grav – iminenţă de deces – stadiu preterminal, necesitate de antibioterapie continuă.

Tratamentul afectării pulmonare în FC presupune răbdare, minuţiozitate şi o bună colaborare medic-pacient, o bună complianţă din partea copilului, care scade de obicei în preajma pubertăţii. Fizioterapia, constând în drenaj bronşic şi tapotament toracic precedat de o metodă de fluidificare a secreţiilor bronşice, îşi păstrează întreaga actualitate. Tratarea eficientă a exacerbărilor pulmonare pare să întârzie, dar nu poate opri evoluţia inexorabilă spre insuficienţă respiratorie cronică ireversibilă.

CARDIOLOGIE

METODE DE DIAGNOSTIC ÎN CARDIOLOGIA PEDIATRICĂ

Examenul cordului. Valoarea şi limitele auscultaţiei

Se consideră că examenul clinic al aparatului cardio-vascular este indispensabil diagnosticului, dar nu este întotdeauna suficient de exact. Inspecţia evidenţiază cianoză, unghii hipocratice, pulsaţia vaselor de la baza gâtului, modificarea peretelui toracic. Prin palpare se evidenţiază pulsul radial, femural, dimensiunea ficatului, în timp ce percuţia cordului are mică valoare în practica clinică, în special la nou-născut şi sugar.

În medicina clasică se acceptă că auscultaţia cordului permite să se stabilească tipul defectului congenital şi chiar să se evalueze severitatea anomaliei. Astăzi se recunoaşte că auscultaţia cordului poate crea erori de diagnostic, în special la nou-născut. Unele sunete subtile, chiar dacă sunt auzite de examinator, nu sunt interpretate corespunzător (sunete cu frecvenţa foarte înaltă, foarte joasă, de foarte scurtă durată). Experienţa personală îşi pune serios amprenta în interpretarea datelor colectate prin auscultaţie şi doar auscultarea zilnică a unui număr de bolnavi, cu varietate de zgomote şi sufluri normale şi anormale, creează discernământul necesar.

Liniştea copilului în timpul auscultaţiei devine o condiţie esenţială. Pentru îmbunătăţirea performanţei se procedează la schimbarea poziţiei copilului, auscultarea cordului după un exerciţiu fizic (creşterea ritmului cardiac este suficientă pentru creşterea intensităţii suflului). Zonele de auscultaţie sunt: focarul aortei (spaţiul II intercostal drept, parasternal), focarul valvei tricuspide (spaţiul IV intercostal stâng, parasternal) şi focarul mitralei, la apex (spaţiile intercostale IV–V, pe linia medioclaviculară). Mai este recomandabil să fie auscultate şi zonele infraclaviculare, arterele carotide şi, de asemenea, craniul (dacă se suspectează un şunt arterio-venos cerebral).

Se recomandă să fie auscultate minimum 5-6 cicluri cardiace succesive, să se încerce distincţia separată a celor două zgomote cardiace, să se evalueze durata sistolei şi a diastolei. Dintre copiii cu boli congenitale de cord care au un suflu perceptibil la vârsta de 2 ani, doar 20% au avut suflu perceptibil în perioada de nou-născut. Un suflu cardiac sugestiv pentru o boală congenitală de cord poate fi auzit pentru prima dată la 4, 6 sau 8 săptămâni de viaţă sau chiar după vârsta de un an. Perceperea tardivă a unui suflu sugestiv este legată de modificările hemodinamice ale anumitor defecte, de factori subiectivi sau obiectivi care alterează auscultaţia cordului în diferite condiţii şi la diferite vârste. Schimbările hemodinamice caracteristice trecerii de la viaţa fetală la cea extrauterină interferă cel mai acut auscultaţia cordului la nou-născut. De exemplu, un şunt stânga-dreapta poate deveni audibil doar spre vârsta de 2 luni, o dată cu scăderea rezistenţei vasculare pulmonare, care permite o creştere a volumului şuntului şi apariţia unui suflu semnificativ de ejecţie.

Se acceptă că există foarte puţine defecte congenitale în care diagnosticul de leziune anatomică să poată fi făcut corect, interpretând doar caracterele stetacustice ale suflului. Evaluarea malformaţiei cardiace se face infinit mai corect şi extensiv, utilizând metode imagistice moderne, între care ecocardiografia bidimensională şi Doppler se disting în mod particular.

Examenul clinic al aparatului cardio-vascular include obligatoriu măsurarea tensiunii arteriale, aparatura electronică modernă permiţând evaluări corecte, începând cu perioada de nou-născut.

Alte metode neinvazive de diagnostic

Examenul radiologic este încă o etapă valoroasă în evaluarea diagnosticului, deşi numai unele aspecte sunt caracteristice, iar altele rămân doar evocatoare. Pentru vârsta de nou-născut, informaţiile obţinute nu sunt totdeauna suficiente, iar sugestiile de diagnostic procurate de acest examen clasic necesită confirmarea ecocardiografică. Pe radiografia cardio-pulmonară se apreciază volumul cordului, silueta cardiomediastinală şi caracterul circulaţiei pulmonare.

Volumul cordului, aşa cum apare pe clişeele radiologice (supus unor factori de eroare cum ar fi expunerea în expir, asocierea cu hipertrofii de timus etc.) este încă apreciat cu ajutorul indicelui cardio-toracic, acceptat

datorită simplităţii sale (nu atât datorită fidelităţii). Se consideră cardiomegalie umbra cardiacă care corespunde unui indice cardiotoracic de peste 0,60 la vârsta de 1 lună; de peste 0,55 la vârsta de 1 an şi peste 0,50 la 2 ani.

În practică se consideră că nu există insuficienţă cardiacă la copil, care să nu fie asociată cu cardiomegalie.

Silueta cardiomediastinală. Evaluarea calitativă a opacităţii cardiace (aprecierea cavităţilor cordului şi a vaselor de la bază) este extrem de dificilă la sugar şi mai ales la nou-născut. Un cord orientat transversal, cu vârful deplasat spre stânga, sugerează hipertrofie ventriculară dreaptă, iar concavitatea arcului mijlociu stâng este evocatoare pentru hipoplazia arterei pulmonare. Aspectul descris realizează o siluetă cardiacă cunoscută sub numele de *coeur en sabot*, considerată caracteristică pentru tetralogia Fallot. Aspectul de „ou în cuibar" este asociat transpoziţiei marilor vase, iar întoarcerea venoasă anormală supradiafragmatică realizează o siluetă cardiacă comparată cu un „om de zăpadă" (aspect datorat dilataţiei venei verticale stângi şi a venei cave superioare drepte).

Proeminenţa arcului mijlociu stâng sugerează dilataţie poststenotică, caracteristică stenozei pulmonare.

Vascularizaţia pulmonară asigură 90% din densitatea plămânului normal. Deşi evaluarea vascularizaţiei pulmonare este dificilă, deoarece implică un factor subiectiv, este extrem de importantă în diagnosticul bolilor congenitale de cord. Bolile congenitale „obstructive" nu se însoţesc de anomalii ale circulaţiei pulmonare.

Hipervascularizaţia pulmonară însoţeşte şunturile stânga-dreapta, dacă raportul flux pulmonar/flux sistemic este >2, fiind proporţională cu debitul sanguin pulmonar. Se asociază cu hipertensiunea arterială cinetică, fără creşterea rezistenţelor vasculare pulmonare, într-o primă etapă. Artera pulmonară este de obicei dilatată şi pulsatilă. În momentul în care se instalează hipertensiunea pulmonară obstructivă (prin creşterea rezistenţelor vasculare) hilurile hiperpulsatile şi dilatate se asociază cu hipovascularizaţie periferică. *Hipovascularizaţia pulmonară* este caracteristică malformaţiilor cu reducerea debitului sanguin pulmonar (stenoză, hipoplazie pulmonară, atrezia valvelor pulmonare). Radiologic, aceasta se exprimă prin creşterea transparenţei pulmonare. Aspectul este asociat unor boli congenitale cianogene, fără să se poată demonstra o relaţie directă între hipovascularizaţia pulmonară şi cianoză (tetralogia Fallot). Transpoziţia vaselor mari şi trunchiul arterial comun sunt boli congenitale cianogene în care există hiperdebit pulmonar.

Electrocardiografia se înscrie printre metodele clasice de evaluare a malformaţiilor congenitale de cord. Interpretarea este strict dependentă de vârsta bolnavului, deşi semnificaţia undelor înscrise pe traseu este aceeaşi, şi anume: unda P corespunde activităţii electrice a atriilor, complexul QRS corespunde depolarizării ventriculare, iar unda T repolarizării ventriculare (având obişnuit acelaşi sens cu unda R). Frecvenţa cardiacă de 130-150/minut la nou-născut scade progresiv spre pubertate. Nou-născutul are predominenţă ventriculară dreaptă (consecinţa hemodinamicii fetale), pe când adolescentul manifestă predominenţă ventriculară stângă. În acest context, noţiunea de hipertrofie ventriculară dreaptă sau stângă devine patologică în funcţie de vârstă. Afirmarea unei hipertrofii ventriculare pe ECG desemnează un sindrom electric şi nu un aspect anatomic. Nici o modificare ECG nu este patognomonică pentru o anumită malformaţie congenitală, astfel că acest examen se înscrie ca adjuvant în stabilirea diagnosticului de boală congenitală de cord, păstrându-şi nealterată valoarea în tulburările de ritm şi de conducere.

Ecocardiografia. Ultrasonografia cu aplicaţie în cardiologie constituie veritabila revoluţie tehnică a ultimului deceniu, propulsând la vârf valoarea diagnostică a tehnicilor neinvazive. Ultrasunetele sunt vibraţii de înaltă frecvenţă (2-7 kHz în pediatrie), generate de cristale piezoelectrice de quartz care transformă energia electrică în energie mecanică (vibraţii). Ele străbat structurile cardiace şi, în funcţie de densitatea ţesuturilor întâlnite, îşi schimbă frecvenţa. „Ecourile" se întorc la cristalul emiţător (având de fapt rol de emiţător-receptor de ultrasunete), îi modifică structura şi induc alte semnale electrice, ce pot fi amplificate, analizate şi înregistrate de un computer. Fascicolul de ultrasunete este îndreptat spre cord ca şi spre marile vase prin aşa-numitele „ferestre ecocardiografice". Se obţin veritabile „secţiuni anatomice".

Ecocardiografia unidimensională studiază cordul într-o singură dimensiune (ca şi cum am introduce un ac într-o anumită zonă a cordului şi am studia mişcările structurilor anatomice traversate, în funcţie de timp). În practică, prin această tehnică se măsoară, în diferiţi timpi ai ciclului cardiac, dimensiunile cavităţilor cordului, grosimea pereţilor cardiaci şi a septului interventricular precum şi cinetica valvelor.

Ecocardiografia bidimensională (2D) studiază cordul în două planuri. Există planuri standardizate prin diferite căi de explorare: parasternal stâng, apical, subcostal, suprasternal. Se remarcă existenţa unei multitudini de planuri, având drept scop precizarea anatomiei de ansamblu a cordului şi vaselor. În plus, este posibil studiul calitativ al funcţiei de contracţie a ventriculilor.

Ecocardiografia Doppler este un complement util al imagisticii. Se bazează pe principiul fizic descris de C. H. Doppler în anul 1842, care se referă la interacţiunea unei unde sonore, care întâlneşte un obiect în mişcare. Ultrasunetele emise de transductor, care întâlnesc un curent sanguin, sunt în parte reflectate de structurile cele mai mobile ale acestuia (hematiile în

mişcare). Ecoul reflectat de acestea este diferit de ecoul fascicolului de ultrasunete. Această diferenţă de frecvenţă este semnalul Doppler. Sunetul reflectat se aude şi este concomitent înregistrat şi grafic, calităţile lui fiind analizate de un computer. Înregistrarea auditivă reprezintă componenta calitativă, iar înregistrarea vizuală cea cantitativă.

Ecocardiografia Doppler permite detectarea fluxurilor vasculare intracardiace, măsurarea vitezei lor şi/ indirect, a gradientelor de presiune. Există două tipuri de ecocardiografii Doppler:

a. Doppler continuu: un cristal piezoelectric emite continuu un semnal ultrasonor. Acest semnal este reflectat de elementele figurate ale sângelui, în special de globulele roşii, spre un cristal receptor. Cu cât fluxul sanguin se apropie de captorul de sunete, frecvenţa de recepţie este mai mare decât frecvenţa la emisiune. Când fluxul sanguin se îndepărtează de captor, frecvenţa scade. Diferenţa de frecvenţă este cu atât mai importantă, cu cât fluxul este mai rapid. Doppler continuu permite măsurarca vitezei sângelui, chiar dacă aceasta este foarte mare. Are însă inconvenientul de a nu permite o localizare spaţială precisă a fluxului, deoarece studiază viteza de-a lungul întregului fascicul ultrasonor.

b. Doppler pulsatil: utilizează o succesiune de emisiuni ultrasonore, întrerupte de pauze, în timpul cărora cristalul emiţător se comportă ca receptor al ecourilor reflectate. Timpul de apariţie a ecourilor reflectate permite să se stabilească distanţa faţă de locul explorat, deoarece viteza de propagare a ultrasunetelor prin ţesuturi este cunoscută. Doppler pulsatil cuplat cu ecocardiografia bidimensională permit o localizare spaţială precisă.

Doppler codat color este o variantă a metodei Doppler pulsatil. Analiza digitală şi codificarea color permit o reprezentare bidimensională colorată a fluxului sanguin. Culorile variază în funcţie de direcţie, viteză şi caracterul laminar sau turbulent al fluxului. Culorile au fost utilizate arbitrar de constructorul aparaturii: culoarea roşie indică un curent de sânge care se îndreaptă către transductor, iar culoarea albastră indică un curent de sânge care se îndepărtează de transductor. Doppler color permite să se identifice rapid fluxurile normale şi patologice şi, de asemenea, să fie detectate anomaliile care pot scăpa analizei bidimensionale.

Doppler continuu şi pulsatil permit măsurarea gradientelor de presiune prin valve, între vase, de exemplu între aortă şi artera pulmonară în cazul canalului arterial, între cavităţile cardiace (în DSA şi DSV), aplicând ecuaţia simplificată Bernoulli:

$$P(P_1\text{-}P_2) = 4(V_2)^2$$

unde:

V = viteza (m/s),

P = gradient de presiune.

Prin metodele ecocardiografice se poate studia funcţia miocardică: funcţia de contracţie a ventriculului stâng (funcţia sistolică) şi funcţia de umplere (funcţia diastolică). Pentru funcţia de contracţie a ventriculului stâng se utilizează ecocardiografia unidimensională, ce permite calcularea celor patru parametri: fracţia de scurtare, indexul de contracţie sistolică, viteza medie de scurtare a fibrei şi fracţia de ejecţie a ventriculului stâng. În toate alterările severe ale funcţiei miocardice, cum sunt miocarditele, aceşti indicatori sunt anormali.

Domeniul ecocardiografiei s-a diversificat, fiind utilizată pentru diagnosticul prenatal al bolilor congenitale de cord (*ecocardiografia fetală*) sau pentru precizări suplimentare indispensabile chirurgului care abordează cardiopatii congenitale complexe (*ecocardiografia transesofagiană*).

Imaginile obţinute prin ecocardiografie bidimensională cuplată cu Doppler color sunt spaţiale, dinamice, asemănătoare cu structurile anatomice reale. Se pot obţine informaţii foarte exacte privind forma şi dimensiunile cavităţilor cordului, ale valvelor, pereţilor şi vaselor mari. Se poate calcula cu exactitate suprafaţa orificiilor defectelor septale şi a stenozelor valvulare; se identifică originea arterelor coronare. Ecocardiografia se dovedeşte mai puţin valoroasă în precizarea anomaliilor de întoarcere venoasă pulmonară şi în stenoza aortică supravalvulară (inclusiv coarctaţia de aortă) ca şi în individualizarea tuturor vegetaţiilor din endocardita bacteriană. Foloasele ecocardiografiei permit renunţarea la metodele invazive de diagnostic într-un număr apreciabil de cazuri, putându-se substitui angiocardiografiei (ecocardiografia bidimensională) sau cateterismului cardiac (ecocardiografia Doppler). Ecocardiografia tridimensională oferă noi amănunte investigaţiei neinvazive a cordului.

Imagistica prin rezonanţă magnetică nucleară (MRI – *magnetic resonance imaging*), achiziţie tehnologică a ultimului deceniu, a permis progrese remarcabile în evaluarea copilului cardiac. Are avantajul că nu utilizează radiaţii ionizante şi este capabilă să ofere imagini în trei planuri, dar preţul unei examinări este foarte mare (dublu faţă de cel al unui examen computer-tomografic). Principiul metodei este complex.

S-a utilizat efectul modificării speciale a protonilor (nuclei de hidrogen) pe care aceştia o suferă atunci când sunt plasaţi într-un câmp magnetic puternic.

Modificările de poziţie a protonilor emit semnale care, cu ajutorul unei aparaturi extrem de sofisticate şi scumpe, pot fi transformate în imagini, cu utilitate pentru diagnostic. Efectul biologic advers al acestui câmp magnetic de mare intensitate (în care este plasat bolnavul în timpul examinării) nu a fost suficient evaluat. Sedarea bolnavului este obligatorie sub vârsta de 7 ani, iar preţul metodei limitează folosirea extensivă.

Deşi este considerată o metodă optimă pentru examinarea sistemului nervos, MRI aduce informaţii valoroase şi în evaluarea detaliilor anatomice ale cordului şi mediastinului, atunci când datele obţinute prin ecografie bidimensională sunt considerate suboptimale. Se citează ca indicaţii pentru acest examen bolile aortei (coarctaţia şi stenoza aortică supravalvulară), anomaliile arterelor pulmonare, inclusiv boala vasculară pulmonară obstructivă, întoarcerea venoasă anormală şi cardiopatiile congenitale complexe.

Explorarea radioizotopică. Principiul metodei constă din injectarea intravenoasă a unui embol radioactiv foarte concentrat (volum sub 0,5 mm^3) care ajunge în cavităţile cordului, reţeaua vasculară pulmonară şi vasele mari de la baza inimii. Radiotrasorul se detectează apoi după radiaţiile gamma emise, utilizând o gamma-cameră. Pentru imagini interpretabile pentru diagnostic se utilizează un cristal mare de iodură de sodiu şi un ordinator care amplifică, numerotează şi tratează cantitativ imaginea, făcând-o utilizabilă în scopuri medicale. Explorarea radioizotopică este o metodă neinvazivă de diagnostic, care aduce date comparabile cu cele obţinute prin cateterismul cardiac. Este indicată pentru obţinerea de date referitoare la fluxul sanguin pulmonar şi miocardic, perfuzia miocardului, perfuzia pulmonului, pentru detectarea şunturilor intracardiace, a infarctului miocardic sau a bolilor inflamatorii miocardice.

Volumul ventricular şi fracţia de ejecţie ventriculară pot fi apreciate prin metoda geometrică a scintigrafiei cu pasaj unic. Se poate aprecia volumul telesistolic şi telediastolic şi se calculează fracţia de ejecţie după formula:

$$FE = \frac{VTD - VTS}{VTD} \times 100$$

unde:

FE = fracţie de ejecţie
VTD = volum telediastolic
VTS = volum telesistolic

Debitul cardiac se mai poate calcula înmulţind volumul de ejecţie sistolic (numărul fracţiei) cu ritmul cardiac.

Scintigrafia miocardică cu ^{201}Thalium utilizează calitatea radiotrasorului de a se fixa la nivelul miocardului, proporţional cu gradul de perfuzie. Se poate aprecia perfuzia miocardului prin flux coronarian, examen indicat în special în anomaliile coronariene congenitale sau dobândite (boala Kawasaki). Se mai poate utiliza pentru aprecierea răspunsului miocardic la stress sau la efort.

Pirofosfatul de ^{99}Technetium este metabolizat ca şi calciul şi se depune în zonele recente de infarct, creând imaginea unui „spot fierbinte". ^{67}Galium se fixează electiv la nivelul zonelor inflamate, fiind util în diagnosticul miocarditei, în timp ce ^{111}Indium permite localizarea vegetaţiilor din endocardita bacteriană.

Scintigrafia pulmonară se realizează prin injectarea unor macroagregate de albumină umană, marcate cu izotopi radioactivi (^{99}TcMAA sau ^{111}Indium), care blochează patul vascular pulmonar proporţional cu gradul de perfuzie regională. Distribuţia radiotrasorului este apreciată tot cu gamma-camere, imaginile obţinute în plan frontal, dorsal şi lateral permiţând localizarea zonei cu flux pulmonar afectat. Se utilizează pentru cuantificarea şunturilor dreapta-stânga sau pentru aprecierea şunturilor obţinute după intervenţie chirurgicală.

Metode invazive de diagnostic

Evaluarea hemodinamică a bolilor congenitale de cord prin folosirea tehnicilor invazive de diagnostic se justifică numai dacă aceste examene sunt urmate de act chirurgical. Tehnicile foarte moderne de ultrasonografie au redus mult numărul cazurilor cu indicaţii absolute. Pentru scăderea riscurilor, atenţia trebuie concentrată asupra materialului utilizat şi asupra calificării personalului care execută explorarea. Aparatura este sofisticată şi costisitoare; o angiocardiografie biplan cu înregistrare radiocinema permite efectuarea a 100 de imagini pe secundă.

În special pentru nou-născut, administrarea substanţei de contrast nu este lipsită de riscuri. Doza convenţională este de 1,5-2 ml/kg pentru o singură administrare şi 4 ml/kg pentru tot examenul. Încărcarea rapidă a circulaţiei copilului cu o doză mai mare de substanţă de contrast poate avea ca efect scăderea rapidă a pH-ului, acidoză (mai importantă la bolnavii cianotici), aritmii ventriculare şi creşterea rapidă a osmolarităţii plasmatice, urmată de creşterea volumului circulant cu 8-10 ml, ceea ce creşte mult riscul de precipitare a insuficienţei cardiace.

Substanţa de contrast trebuie să fie extrem de fluidă, permiţând injectarea cu mare viteză, şi să aibă o concentraţie suficientă de iod, care să permită un contrast fotografic bun. Există substanţe de contrast neionice, de apariţie recentă, care corespund acestor deziderate.

Cateterismul cardiac şi angiocardiografia sunt tehnici de diagnostic invaziv prin excelenţă, care aduc informaţii anatomice şi hemodinamice de mare exactitate. Ele rămân şi astăzi cele mai precise şi fiabile metode pentru măsurarea presiunilor, debitelor şi rezistenţelor, sunt superioare ecocardiografiei 2D privind rezoluţia spaţială şi sunt mai puţin dependente de factorul uman decât aceasta. Sunt indicate cu deosebire în domeniile de eşec ale ecocardiografiei, cum sunt: aprecierea elementelor extracardiace, întoarcerea venoasă pulmonară sau sistemică anormală, anatomia crosei aortice, a trunchiului şi ramurilor arteriale pulmonare, ca şi în evaluarea unor elemente intracardiace (septul interventricular, calea de ejecţie a ventriculului drept). Cateterismul cardiac poate deveni terapeutic, perforând septul interatrial în transpoziţia vaselor mari

sau dilatând eficace stenozele valvulare pulmonare, aortice; se încearcă acum şi dilatarea stenozelor ramurilor arterelor pulmonare.

Gradul de stenoză sau de regurgitare valvulară se poate stabili cu precizie. Obişnuit, se practică o cateterizare dreaptă (vena femurală) şi mai rar una stângă (calea arterială retrogradă, tehnica Seldinger).

Cateterismul cardiac rămâne o tehnică exactă pentru aprecierea şunturilor, evaluarea oximetriei şi presiunilor intracavitare, aprecierea gradientelor de presiune între cele două versante ale unei leziuni stenotice, măsurarea fluxului sistemic sau pulmonar, precum şi a rezistenţelor vasculare pulmonare.

Cateterismul cardiac poate fi completat cu *biopsie endomiocardică,* utilizând un bioptom adecvat. Aceasta permite evaluarea histologică în cardiomiopatia dilatativă sau hipertrofică, fibroelastoza endocardică, miocardita sau cardiomiopatia postchimioterapică (adriamicină). Indicaţia majoră rămâne detectarea precoce a rejetului de grefă cardiacă după transplantul de cord (izolat sau cord-pulmon). Complicaţiile acestei metode nu apar la mai mult de 2% dintre examinări.

Folosind metode şi aparatură foarte moderne se poate practica *angiografia cu substracţie digitală,* care permite utilizarea unor cantităţi sensibil mai mici de substanţă de contrast (20-60% din doza convenţională) şi o doză mai mică de radiaţii (10%). Prin aceste remarcabile avantaje, metoda are o largă aplicabilitate în pediatrie.

MALFORMAŢII CONGENITALE DE CORD

Epidemiologia malformaţiilor congenitale de cord

Epidemiologia bolilor neinfecţioase stabileşte prevalenţa, asocierea cu alte boli şi factorii implicaţi în etiologie şi patogenie. Informaţiile astfel obţinute constituie argumente pentru măsurile de supraveghere a stării de sănătate a populaţiei şi pentru programele naţionale de sănătate publică. În ţările dezvoltate, bolile congenitale de cord (BCC) reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică (25% din totalul malformaţiilor şi 7,5/1000 nou-născuţi vii). Progresele rapide ale tehnicilor de diagnostic şi tratament au schimbat dramatic destinul bolnavilor şi al familiilor acestora în ultimii 50 de ani. Au apărut probleme noi, cum ar fi durata şi calitatea vieţii la adult a copiilor trataţi chirurgical pentru BCC, încadrarea lor socială (oportunitatea sarcinilor, riscul recurenţei bolii), problema asigurărilor sociale etc.

Majoritatea malformaţiilor congenitale de cord îşi au originea în morfogeneza anormală a tubului cardiac primitiv din primele 50 de zile ale vieţii embrionare.

Cardiologia pediatrică îşi concentrează atenţia asupra acelor malformaţii care ar putea scurta durata de viaţă a pacientului. Cardiologul de adult este confruntat cu alte probleme ale aceluiaşi capitol de patologie. Istoria naturală a BCC face ca un număr mic de bolnavi netrataţi în copilărie să atingă vârsta adultă: apar în schimb complicaţiile pe termen lung ale foştilor operaţi pe cord. Există puncte de vedere diferite în privinţa impactului BCC asupra timpului pe care îl afectează acestei probleme pediatrul cardiolog sau cardiologul de adult. Ţările cu experienţă în domeniu au ajuns la concluzia că registrul de BCC nu aduce date suficiente privind prevalenţa malformaţiilor congenitale. Unele cazuri subclinice rămân nediagnosticate (bicuspidia valvelor aortice, de exemplu), altele rămân neînregistrate (malformaţiile grave care au determinat moartea intrauterină a fătului). Diagnosticul prenatal a condus la întreruperea sarcinilor cu feţi suferind de BCC cu rezultate terapeutice incerte (sindromul de cord stâng hipoplazic, de exemplu). Cu toţi aceşti factori care influenţează prevalenţa BCC, indiferent de locul unde s-a cercetat, aceasta pare să fie de 5-8/1000 naşteri.

Sexul copilului influenţează puţin incidenţa BCC, deşi s-a demonstrat predominenţa sexului masculin pentru transpoziţia de vase mari (TVM) şi stenoza aortică valvulară (St.Ao.).

Factorii genetici sunt incriminaţi cel mai des în apariţia BCC. În mod clasic, se acceptă că ei intervin multifactorial, în sensul unui complex de interacţiuni între factorii genetici (intrinseci) şi factorii de mediu (greu de cuantificat uneori). S-a remarcat o incidenţă familială crescută a defectelor obstructive ale cordului stâng. Ultimele decenii au subliniat incidenţa ridicată a asocierii BCC cu sindroame genetice cunoscute (27% după unele statistici). Aproximativ 9% dintre copiii cu malformaţii congenitale de cord sunt purtătorii unui sindrom Down. Asocieri recunoscute sunt semnalate în sindromul Noonan, Turner, Williams, Marfan sau Holt Oram. În schimb, în peste 90% dintre cazuri, TVM apare ca o malformaţie cardiacă izolată.

Asocierea BCC cu sindroame cromozomiale a fost raportată la 15% dintre nou născuţi şi 35% dintre feţi, dar nici un tip de malformaţie cardiacă nu este patognomonică pentru un anumit sindrom cromozomial. Identificarea unei BCC impune cercetarea anomaliilor asociate şi, eventual, evaluare citogenetică. Incidenţa crescută (40%) a canalului atrio-ventricular (CAV) în sindromul Down şi a leziunilor obstructive ale cordului stâng în sindromul Turner este bine cunoscută.

Transmiterea mendeliană este demonstrată în 3% dintre BCC. Transmiterea autozomal dominantă este exemplificată de sindromul Marfan, Williams şi Holt

Oram, iar transmiterea autozomal recesivă de sindromul Ellis van Creveld.

Determinismul multifactorial al BCC explică un risc de recurenţă în fratrie de 5%, risc majorat faţă de populaţia generală. Riscul recurenţei este mai mare pentru leziunile comune. Există şi o „concordanţă anatomică", ceea ce înseamnă că acelaşi tip de leziune, de exemplu leziune obstructivă a cordului stâng, se întâlneşte la mai mulţi indivizi din familie, cu grade diferite de severitate.

Factorii teratogeni sunt răspunzători doar de o minoritate din BCC (sub 5%). Se pot incrimina următorii (medicamente, toxice sau infecţii): tratamentul femeii gravide cu litiu, amfetamine, anticonvulsivante sau tranchilizante, consumul de alcool (creşte incidenţa defectului septal), diabetul matern (risc majorat pentru tetrada Fallot sau trunchi arterial comun). Sindromul rubeolei congenitale (sindrom Gregg) exemplifică intervenţia unei infecţii virale în apariţia malformaţiilor cardiace.

Toate aceste cunoştinţe nu permit însă o prevenire eficientă a BCC atât timp cât factorii genetici (cei mai implicaţi), chiar dacă sunt cunoscuţi, nu pot fi deocamdată influenţaţi. Prevenirea malformaţiilor congenitale rămâne un deziderat.

Varietatea extremă a malformaţiilor congenitale de cord, amplificată de numărul mare de posibile asociaţii de leziuni şi de gradele variate de gravitate (au fost identificate peste 195 de variante anatomice) face clasificarea lor dificilă. Utilizarea criteriului anatomic sau etiologic nu este suficient de informativă. Cea mai sofisticată şi mai pretenţioasă propunere de clasificare a BCC a fost elaborată de R. van Praagh în 1964 şi ea rămâne general acceptată, în ciuda complexităţii ei. Autorul utilizează relaţia între poziţia cordului şi situsul visceral (denumind *situs solitus* poziţia comună a atriului drept în dreapta, de aceeaşi parte cu ficatul) şi introduce noţiunea de concordanţă atrio-ventriculară şi ventriculo-arterială atunci când analizează conexiunea etajului atrial cu cel ventricular şi conexiunea marilor vase la ventriculi. În cele ce urmează am adoptat o clasificare patogenică a BCC sugerată de ediţia din 1996 a reputatului volum de cardiologie pediatrică Moss şi Adams.

A. Comunicare anormală între circulaţia sistemică şi cea pulmonară
B. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul stâng
C. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul drept
D. Originea anormală a marilor vase şi a arterelor coronare
E. Anomalia de întoarcere a circulaţiei venoase pulmonare

A. Comunicarea anormală între circulaţia sistemică şi cea pulmonară (şunt stânga-dreapta)

Defectul septal atrial (DSA)

Definiţie: comunicarea anormală între cele două atrii.

Incidenţa DSA reprezintă 6-10% din totalul BCC, fiind întâlnit la 1/1500 naşteri.

Incidenţa este aparent mai mare dacă raportarea se face la adult, la care BCC complexe sau greu de tolerat hemodinamic nu mai sunt întâlnite. S-a notat asocierea frecventă între DSA şi sindromul Holt Oram sau sindromul Poland.

Variante anatomice: *Foramen ovale* este o structură fetală care permite comunicarea interatrială în timpul vieţii intrauterine şi scurtcircuitarea circulaţiei pulmonare. Acest orificiu se închide funcţional şi apoi anatomic curând după naştere, formându-se un perete fibros care acoperă fosa ovală. DSA poate avea 4 sedii la nivelul septului interatrial. Clasificarea defectului se face în raport de poziţia orificiului faţă de *fosa ovală*. Astfel, forma cea mai comună este situată central (median), chiar la nivelul fosei ovale şi, pe criterii embriologice, este denumită *DSA tip ostium secundum*. În ordinea descrescândă a incidenţei se situează DSA tip *ostium primum* – aflat în porţiunea caudală a septului interatrial, în apropierea inserţiei valvei atrioventriculare bicuspide. Orificiul este situat anterior de *fosa ovală*. DSA situate posterior sunt fie de tip *sinus venos* (posterior de fosa ovală) fie de tip *sinus coronar* (inferior şi anterior de fosa ovală). Ultimele două variante (cele mai rar întâlnite) sunt relativ frecvent asociate cu anomalia parţială de întoarcere venoasă pulmonară.

Hemodinamica. DSA permite un şunt stânga-dreapta care conduce la suprasolicitarea (eventual dilatarea) cavităţilor drepte prin încărcarea volumică a acestora şi apoi prin debit pulmonar crescut. Doar 10% dintre purtătorii acestui defect dezvoltă în a 3-a – a 4-a decadă de viaţă hipertensiune pulmonară ireversibilă, prin boală vasculară pulmonară secundară. Defectul anatomic este de mici dimensiuni, debitul şuntului fiind determinat de complianţa relativă a celor 2 ventriculi.

Simptomatologie. Tabloul clinic poate fi extrem de variabil, de la bolnav total asimptomatic, la existenţa unui suflu sistolic de gradul II-III, cu maximum de intensitate la baza cordului şi un zgomot II întărit sau dedublat. Dacă diagnosticul se pune în perioada de sugar, hiperdebitul pulmonar se poate întovărăşi de infecţii respiratorii repetate. Copilul mai mare dezvoltă moderată dispnee de efort.

Explorare paraclinică

Radiografia este normală sau se constată moderată cardiomegalie, cu proeminenţa arcului arterei pulmonare şi circulaţie pulmonară mai evidentă.

ECG evidenţiază ritm sinusal (comun la copil) pe când la adult pot apărea ritm joncţional şi crize de tahicardie supraventriculară. Undele P pot fi înalte (semn de supraîncărcare ventriculară dreaptă) cu unde P negative în DII – DIII.

Ecocardiografia 2 D stabileşte prezenţa defectului şi dimensiunile lui (greu de apreciat în defectele de fosă ovală) (fig 10.1. – A şi B). Pentru adult se consideră că ecografia transesofagiană (TEE) este metoda optimă de diagnostic al celor 4 variante anatomice ale DSA.

Echo Doppler vizualizează un flux interatrial cu viteză crescută mediosistolic (Fig. 10.2.) Volumul şuntului se apreciază prin raportul dintre debitul pulmonar (QP) şi debitul sistemic (QS): QP/QS. Doppler color obiectivează direcţia şuntului şi eventual întoarcerea venoasă anormală. Există serioase controverse privind utilitatea explorării hemodinamice şi angiocardiografice preoperatorii sistematice.

Istoria naturală. Debitul mic prin DSA face ca, în mod obişnuit, această leziune să fie bine tolerată. S-au semnalat cazuri de închidere spontană a orificiului de comunicare (14-60%) la copilul cu vârste între 2-8 ani, dar mecanismul nu este bine înţeles. Precocitatea şi frecvenţa închiderii sunt invers proporţionale cu dimensiunea defectului şi debitul şuntului. DSA conduce la hipertensiune pulmonară fixă şi se poate complica cu insuficienţă cardiacă în a-3-a sau a 4-a decadă de viaţă, când şi frecvenţa tulburărilor de ritm (flutter atrial) este mai ridicată. 5-10% dintre pacienţii de sex masculin dezvoltă boală vasculară obstructivă pulmonară după vârsta de 20 ani. DSA se complică rar cu endocardită bacteriană.

Tratament

1. Închiderea DSA prin plasarea unui *ocluder* pe cale endovenoasă prin tehnica Rashkind constituie modalitatea cea mai frecventă de abordare terapeutică.

Fig. 10.2. Echo Doppler. Defect septal atrial. Flux turbulent interatrial cu şunt stânga-dreapta la nivelul comunicării interatriale, tip *ostium secundum.* Se vizualizează bine trunchiul arterei pulmonare (AP).

Ocluder-ul are forma unei umbrele care „se deschide" în atriul stâng şi „se prinde" de peretele orificiului. Defectele sub 4 mm sau peste 22 mm diametru nu beneficiază de această metodă. Pentru DSA cu diametrul între 18-22 mm s-a preconizat metoda dublei umbrele.

2. Tratamentul chirurgical este indicat dacă raportul QP/QS are o valoare > 1,5/1 sau, mai exact, este 2/1. Respectând criteriile de selecţie, vârsta optimă pentru intervenţie este 4-5 ani, cu rezultate postoperatorii foarte bune. Rezultatele sunt mai puţin satisfăcătoare dacă operaţia are loc după vârsta de 24 ani şi dacă presiunea arterială în circulaţia pulmonară depăşeşte 40 mmHg. Tulburările de ritm semnalate postoperator aduc în discuţie preexistenţa unor anomalii sinusale.

Defectul septal ventricular (DSV)

Definiţie. Comunicare anormală între cei doi ventriculi, la nivelul septului interventricular.

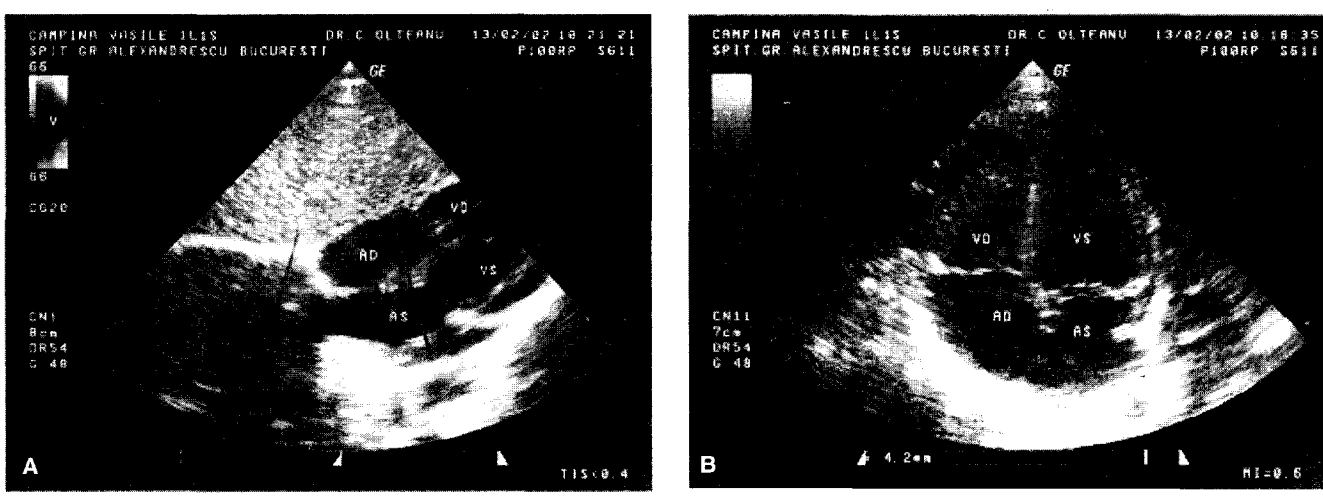


Fig. 10.1. Echo 2D, **A** şi **B**. Defect septal atrial *tip ostium secundum.* Comunicare interatrială vizibilă pe secţiunea xifoidiană (A) şi apical patru camere (B).

Incidenţă. DSV este cea mai frecventă BCC (20%), fiind depăşit procentual doar de bicuspidia aortei. Se întâlneşte cu o prevalenţă de 1,5-3,5/1000 naşteri. Numărul cazurilor întâlnite la adult este mai mic, deoarece este posibilă închiderea spontană a defectului. 5% dintre cazuri se asociază unor anomalii cromozomiale (trisomie 21, trisomie 18).

Variante anatomice. 80% dintre cazurile de DSV prezintă comunicare la nivelul septului membranos în porţiunea superioară a septului interventricular, în apropierea valvelor aortice şi a tractului de ieşire din ventriculul stâng. În 5-8% dintre cazuri, DSV este infundibular, lângă valva pulmonară, în apropierea tractului de ieşire al ventriculului drept. În 5-8% defectul este muscular, situat în apropierea joncţiunii septului muscular cu peretele ventricular.

Hemodinamica. DSV exemplifică perfect tipul şuntului stânga-dreapta. Modificările hemodinamice depind de dimensiunile anatomice ale defectului şi de rezistenţa întâmpinată de fluxul de sânge cu direcţie stânga-dreapta. Asocierea stenozei pulmonare (SP) limitează debitul şuntului, protejând pulmonul de supraîncărcare circulatorie. Magnitudinea şuntului depinde remarcabil de rezistenţa vasculară pulmonară. Se utilizează termenul de *DSV restrictiv* pentru un şunt cu debit mic, care nu permite egalizarea presiunilor între cei doi ventriculi, presiunea din ventriculul stâng (VS) rămânând întotdeauna superioară. *DSV nerestrictiv* denumeşte hemodinamic un şunt mare, care permite egalizarea presiunilor celor doi ventriculi. În acest moment, şuntul devine facultativ. Rezistenţa vasculară pulmonară crescută la nou-născut explică absenţa suflului la naştere şi apariţia lui mai tardivă, pe măsură ce rezistenţa pulmonară scade cu vârsta (primele luni de viaţă).

Debitul pulmonar crescut conduce la întoarcere venoasă crescută, suprasolicitarea şi hipertrofia ventriculului stâng.

Răspunsul circulaţiei pulmonare la supraîncărcare (de debit!) este foarte variabil (intervine un factor individual de natură genetică). Păstrarea nemodificată a rezistenţei pulmonare condiţionează un şunt stânga-dreapta cu debit constant. Creşterea presiunii pulmonare (prin boala vasculară obstructivă pulmonară) face ca valorile presiunii din circulaţia pulmonară să le depăşească pe cele sistemice şi şuntul se inversează la nivelul DSV. Asistăm la dezvoltarea *complexului Eisenmenger*. Hipertensiunea pulmonară fixă se instalează după vârsta de 2-3 ani, chiar în DSV cu debit foarte mare. Deoarece regimul de solicitare a ventriculului drept (VD) depinde de debitul şuntului şi de rezistenţa vasculară pulmonară, se recunosc cel puţin trei situaţii, raportat la modificările hemodinamice:

a) debit mic – rezistenţă vasculară pulmonară redusă. Şuntul stânga-dreapta este permanent bine tolerat, nu se dezvoltă hipertensiune pulmonară.

b) debit mare – rezistenţă vasculară pulmonară moderat crescută. DSV este etichetat ca larg, dacă orificiul de comunicare are dimensiunile aortei. Debitul pulmonar crescut conduce la suprasolicitarea VS, care se poate decompensa, dar răspunde bine la terapie medicală. Sugarii obosesc la supt şi au o stare de nutriţie deficitară.

c) debit mare – rezistenţă pulmonară crescută. În sistolă, direcţia şuntului este stânga-dreapta, dar în diastolă este posibilă inversarea sa. Hipertensiunea pulmonară de debit este de aşteptat după vârsta de 6-12 luni şi se manifestă prin tahipnee, transpiraţii abundente, oboseală la supt. Diagnosticul diferenţial cu o infecţie pulmonară supraadaugată este foarte dificil la sugari.

Simptomatologie. Absenţa suflului în perioada neonatală nu este excepţională. Simptomatologia stetacustică a DSV se caracterizează printr-un suflu sistolic intens, rugos, de gradul III-IV, cu maximum de auscultaţie în spaţiul IV intercostal stâng, cu iradiere „în spiţă de roată", însoţit de freamăt catar şi eventual de bombarea regiunii precordiale. Şunturile largi se însoţesc de dificultate în alimentaţie şi deficit nutriţional. Semnele de încărcare circulatorie pulmonară constau în tahipnee, tiraj, raluri de edem pulmonar.

Examene paraclinice.

Radiografia pulmonară reflectă impactul modificărilor hemodinamice. În şunturile mici, aspectul este normal. În defectele medii există cardiomegalie moderată şi accentuarea desenului vascular pulmonar. Întoarcerea venoasă crescută conduce la hipertrofia VS (fig. 10.3.). După vârsta de 2 ani, în şunturile largi, hipertensiunea pulmonară realizează aspecte caracteristice

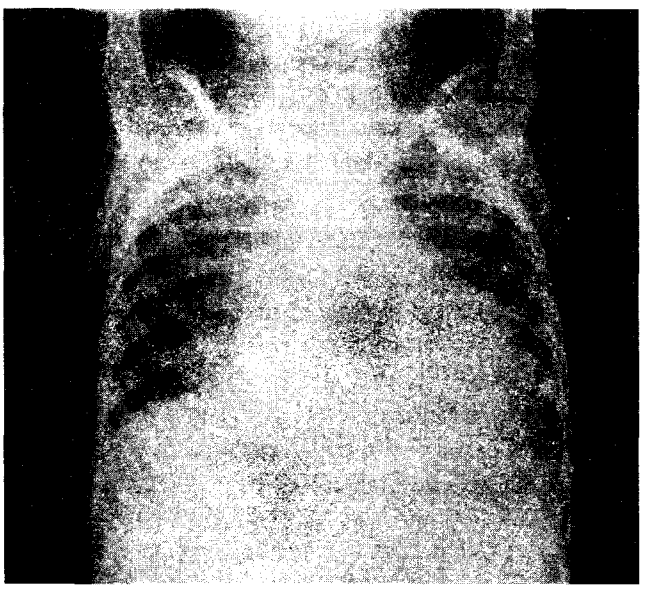


Fig. 10.3. Defect septal ventricular cu şunt larg stânga-dreapta. Radiografia pulmonară evidenţiază cardiomegalie, hipertrofia ventriculului stâng prin întoarcere venoasă crescută, bombarea moderată a arcului mijlociu stâng, desen vascular accentuat perihilar prin încărcare pulmonară de debit.

ale siluetei cardiace, cu bombarea arcului mijlociu stâng şi discrepanţa între periferia pulmonară clară şi aspectul vascular perihilar accentuat.

ECG este nemodificată în şunturile mici. În şunturile largi se înregistrează semne de suprasolicitare a VS şi P pulmonar ca semn de hipertensiune pulmonară.

Ecocardiografia 2D este metoda optimă de obiectivare a defectului anatomic. Dimensiunile DSV se compară cu orificiul aortei. Dacă DSV are un diametru de 1/3 din orificiul aortei, defectul este etichetat ca „mic". El este „mediu" dacă reprezintă 1/2 sau 2/3 din acest diametru şi „larg" dacă are dimensiuni egale.

Echo Doppler poate calcula gradientul de presiune interventricular şi raportul QP/QS (>2 constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală) (figurile 10.4., 10.5.).

Cateterismul cardiac nu mai este considerat obligatoriu nici preoperator, deşi este singura metodă care permite măsurarea exactă a debitului şuntului şi a rezistenţei pulmonare, precum şi valorile presiunii în artera pulmonară.

Angiocardiografia aduce precizări privind eventualele defecte asociate, de mare valoare pentru chirurg.

Istoria naturală depinde mult de dimensiunile DSV şi de rezistenţa pulmonară. Defectele mici sunt bine tolerate şi un procent de 70-80% dintre acestea se închid spontan sub vârsta de 2 ani, cu preţul unui anevrism de sept interventricular fără consecinţe clinice. DSV cu debit mare conduce la insuficienţă cardiacă în primele 6 luni de viaţă, dar răspunde favorabil la terapie medicală. DSV larg dezvoltă după 6-12 luni hipertensiune pulmonară de debit, grevată de o morbiditate pulmonară mare în primul an de viaţă. În aceste cazuri, indicaţia operatorie se stabileşte chiar sub vârsta de 1 an, deşi mortalitatea postoperatorie este mai ridicată la vârstele mici. După vârsta de 2 ani, şunturile largi dezvoltă boală vasculară pulmonară obstructivă. Orice DSV, indiferent de mărime, se poate închide spontan, dar această evoluţie este mai probabilă în DSV restrictive. Pericolul endocarditei bacteriene este mare în DSV, vegetaţiile situându-se de obicei pe marginea orificiului, în cavităţile ventriculare drepte, pe valva septală a tricuspidei.

Tratament

DSV cu debit mic nu necesită intervenţie chirurgicală. Probabilitatea endocarditei bacteriene nu constituie indicaţie operatorie.

Apariţia hipertensiunii pulmonare în primul an de viaţă impune cateterism cardiac. Dacă QP/QS < 2/1, iar presiunea în artera pulmonară şi rezistenţa pulmonară sunt normale, nu există indicaţie de tratament chirurgical. Defectele mari nerestrictive necesită corecţie chirurgicală totală între 1-2 ani. Indicaţia de intervenţie chirurgicală se stabileşte pe baza următoarelor date: raport QP/QS > 1,5 şi rezistenţa arteriolară pulmonară > 7u/m^2.

Tratamentul preoperator al insuficienţei cardiace se face cu furosemid (scăderea presarcinii) şi captopril (scăderea postsarcinii). Utilitatea tratamentului cu digoxin este discutabilă, în accepţia unor autori.

Intervenţia chirurgicală se execută cu CEC (circulaţie extracorporeală), reparaţia se face cu petec de Dacron. Postoperator se pot constata şunturi reziduale (care impun uneori reintervenţia), disfuncţie ventriculară, bloc de ramură dreaptă, bloc A-V sau aritmii ventriculare, mai puţin frecvente ca în operaţia corectoare din tetrada Fallot. Tehnicile paleative, cum sunt *banding*-ul arterei pulmonare, sunt dezavuate de standardele actuale de eficienţă, deoarece limitează posibilităţile unei corecţii totale ulterioare. Endocardita bacteriană se poate instala dacă există şunt rezidual.

Canalul atrio-ventricular (CAV) (defectul septal atrio-ventricular)

Definiţie. Comunicarea anormală interatrială şi interventriculară (zona centrală a cordului), asociată

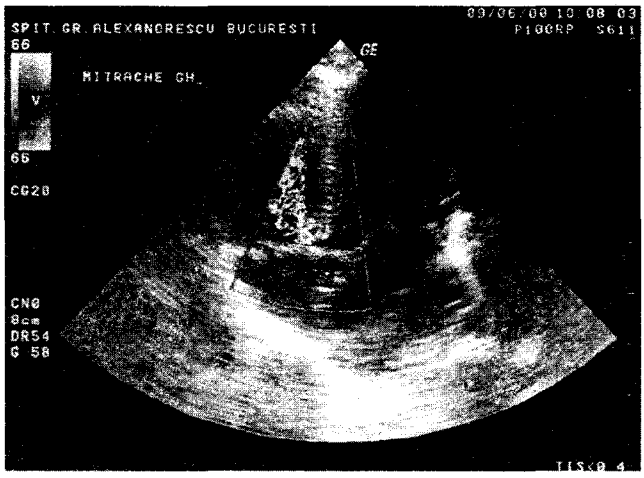


Fig. 10.4. Echo Doppler. Defect septal ventricular de tip membranos. Flux turbulent în porţiunea superioară a septului interventricular.

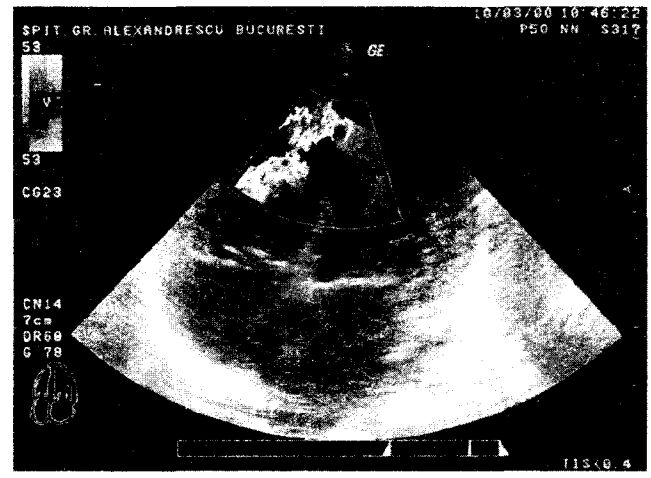


Fig. 10.5. Echo Doppler. Defect septal ventricular de tip muscular. Flux turbulent în porţiunea musculară a septului interventricular.

cu anomalia valvelor atrio-ventriculare (în formele complete există o valvă atrio-ventriculară unică).

Incidenţa. Reprezintă 4-5% dintre toate bolile congenitale de cord, având o prevalenţă de 0,19/1000 naşteri. Forma completă este cea mai comună şi însoţeşte 40% dintre cazurile de sindrom Down.

Anomalii anatomice. Comunicarea interatrială are loc în porţiunea inferioară a septului (*DSA – ostium primum*), iar comunicarea interventriculară în porţiunea superioară a septului, sub inserţia valvelor atrio-ventriculare. Acestea au modificări de structură. Valva mitrală are de obicei 3 foiţe, dintre care două mediane, iar valva tricuspidă, mai puţin afectată, prezintă subdezvoltarea valvei septale. În formele parţiale există doar o despicătură (cleft) a valvei mitrale anterioare, care permite regurgitarea sistolică. Ambele valve atrio-ventriculare (AV) se inseră pe sept la acelaşi nivel şi se poate vorbi de o valvă AV unică, având 5 elemente valvulare. Dacă există orificii mitrale şi tricuspide distincte, se poate vorbi de canal AV parţial.

Hemodinamica. Leziunea complexă are ca rezultat un şunt stânga-dreapta, care are debit mare şi conduce rapid la *supraîncărcare pulmonară*, agravată de regurgitaţia sistolică prin valva AV. Debitul şuntului este influenţat de rezistenţa arteriolară pulmonară. Există un *şunt obligatoriu*, neinfluenţat de starea circulaţiei pulmonare, permanent, între ventriculul stâng şi atriul drept. Defectul realizează o comunicare largă în zona centrală a cordului. Comunicarea are loc atât în plan sagital (DSA, DSV) cât şi într-un plan perpendicular, la nivelul valvelor AV. Debitul pulmonar crescut favorizează apariţia precoce a bolii vasculare pulmonare obstructive.

Simptomatologie. Existenţa unui şunt larg între circulaţia sistemică şi cea pulmonară conduce la apariţia precoce a simptomatologiei clinice, înaintea vârstei de 3 luni în 30% dintre cazuri şi sub vârsta de 1 an în toate cazurile. Tabloul clinic este dominat de insuficienţa cardiacă globală sau de infecţiile pulmonare repetate, dificultăţi de alimentaţie, ritm de creştere nesatisfăcător. Auscultator se percepe un suflu holosistolic, foarte aspru, de gradul III-IV, sugerând DSV, dar în apariţia căruia intervine şi regurgitaţia mitrală.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie cu proeminenţa atriului drept şi stâng. Desenul vascular pulmonar este foarte accentuat prin supraîncărcare circulatorie în cadrul dublului şunt stânga dreapta (fig. 10.6.).

ECG evidenţiază PR prelungit (bloc AV), supraîncărcare biatrială, deviere la stânga a axului QRS, supraîncărcare biventriculară.

Ecocardiografia 2D evidenţiază defectele anatomice descrise (*DSA tip ostium primum*, DSV de tip superior, valvă AV unică) (figurile 10.7. – A şi B, 10.8.).

Cateterismul cardiac confirmă leziunile anatomice descrise, iar angiocardiografia demonstrează amestecul liber al sângelui celor 4 camere în zona centrala a cordului. Debitul pulmonar crescut condiţionează întoarcerea pulmonară crescută care suprasolicită VS.

Istoria naturală. Leziunea este dificil de tolerat şi, fără corecţie chirurgicală, formele complete nu

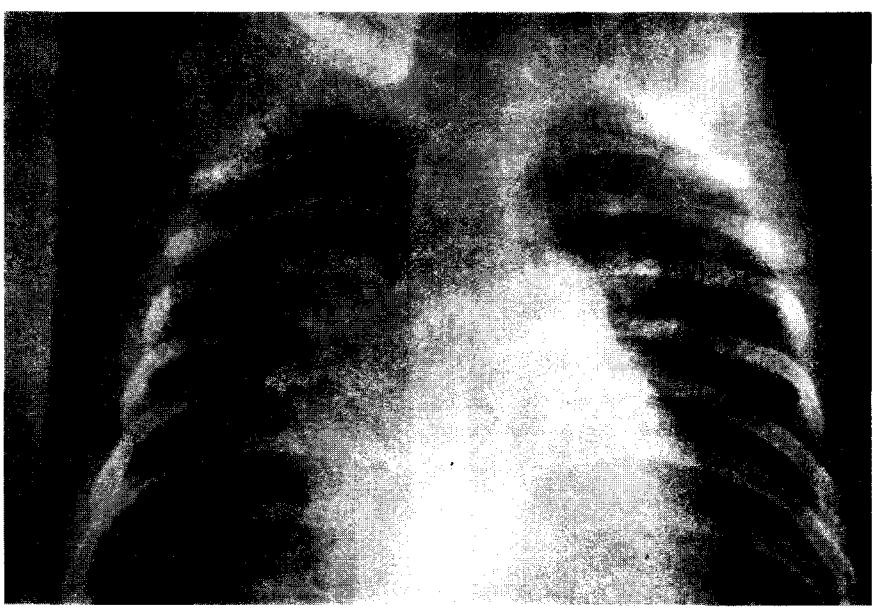


Fig. 10.6. Canal atrioventricular (CAV) la un copil în vârstă de 1 an, cu sindrom Down. Radiografia toracică arată cardiomegalie cu silueta globuloasă, hipertrofie atrială şi ventriculară dreaptă. Încărcarea circulaţiei pulmonare prin debit pulmonar crescut.

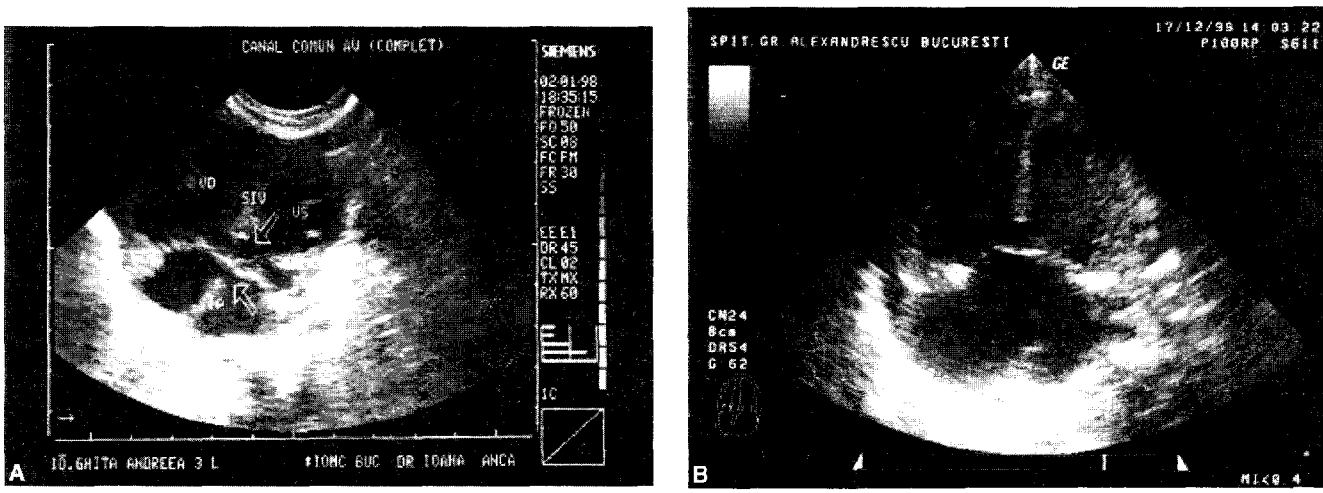


Fig. 10.7. A. Echo 2D. Canal atrioventricular, forma completă. Comunicare interatrială (tip *ostium primum*) şi comunicare interventriculară de tip membranos. Valvă atrioventriculară unică. **B.** Aceeaşi malformaţie, alt caz. Imagine apical patru camere.

supravieţuiesc vârstei de 15 ani. Boala vasculară obstructivă pulmonară se instalează precoce, în special în sindromul Down. Repetatele infecţii respiratorii şi episoadele de decompensare ventriculară stângă (mai uşor de tratat medical) impun corecţie totală precoce.

Tratamentul chirurgical. Este singura soluţie recomandabilă. *Banding*-ul arterei pulmonare se practică la sugari, dacă nu este posibilă corecţia totală. Ideal se intervine între 6 şi 12 luni, prin tehnica Rastelli, cu un singur *patch* care include DSA şi DSV. Mult mai dificilă este reconstituirea celor două valve AV competente. În centrele de chirurgie cu mare experienţă mortalitatea operatorie este de 10-15%.

Persistenţa canalului arterial (PCA)

Definiţie. Comunicare anormală între circulaţia sistemică şi cea pulmonară la nivelul canalului arterial persistent, situat între artera pulmonară şi aorta toracică, unde pătrunde la 5-10 mm distal de emergenţa arterei subclaviculare stângi.

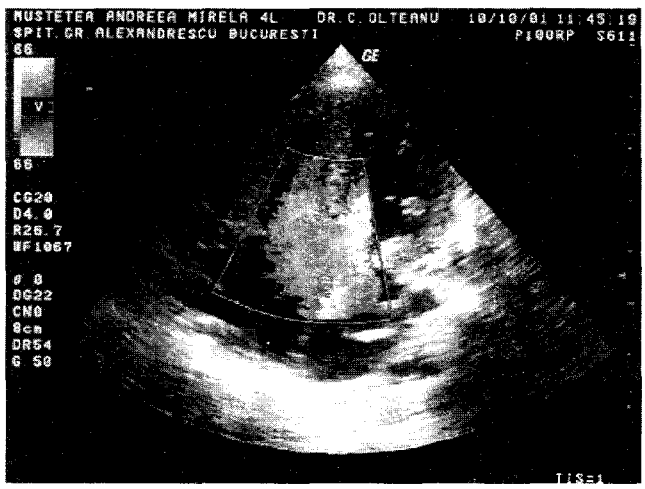


Fig. 10.8. Echo Doppler. Comunicare largă interatrială şi interventriculară, şunt „obligatoriu" ventricul stâng-atriu drept. Flux turbulent în zona centrală a cordului, cu dublă comunicare, în plan sagital şi perpendicular.

Canalul arterial este un rest al celui de-al 6-lea arc aortic, identificat încă din a 6-a săptămână de gestaţie; are rol important în timpul circulaţiei embriofetale, fiind sediul scurtcircuitării pasive a circulaţiei pulmonare. Sângele este astfel drenat într-un teritoriu cu rezistenţa vasculară redusă (circulaţia placentară). Această formaţiune anatomică, caracteristică vieţii fetale, se închide funcţional în primele 12 ore de viaţă şi anatomic în primele 3 săptămâni, printr-un proces de fibroză. Cordonul fibros restant este cunoscut sub numele de *ligamentum arteriosus*. Pentru închiderea canalului arterial intervine efectul constrictiv al creşterii cantităţii de oxigen din sânge, imediat postnatal. Acest efect este direct proporţional cu vârsta gestaţiei, fiind puţin evident la prematurul mai mare de 1000 g. Dacă se doreşte menţinerea deschisă a canalului arterial imediat postnatal, se pot administra perfuzii cu prostaglandină.

Hemodinamica. Debitul sângelui prin CA depinde de diametrul şi lungimea canalului arterial, diferenţa de presiune între aortă şi artera pulmonară, rezistenţa circulaţiei sistemice, respectiv rezistenţa vasculară pulmonară, vârsta gestaţiei. Dacă dimensiunile canalului sunt mici (lungime, diametru), rezistenţa pulmonară relativ ridicată face ca şuntul să fie mic. Dacă este vorba de un canal de mari dimensiuni, direcţia şi volumul şuntului sunt dictate de raportul presiunilor aortă/arteră pulmonară. Debitul mare printr-un şunt larg duce la supraîncărcarea circulaţiei pulmonare şi la creşterea rezistenţelor. PCA are consecinţe clinice şi modalităţi evolutive şi terapeutice diferite dacă ne referim la prematur sau la nou-născutul la termen.

PCA la prematur

Prematurul cu greutate mică la naştere (sub 1500 g) are particularităţi hemodinamice legate de vârstă.

Foarte caracteristic este sistemul său de redistribuţie a sângelui, constând dintr-un flux sanguin mai redus spre tractul gastrointestinal şi rinichi (explică enterocolita ulceronecrotică, de exemplu) şi un flux sanguin crescut spre regiunea cefalică (explică incidenţa ridicată a hemoragiilor craniene) şi spre plămân, la nivelul PCA, ceea ce conduce la supraîncărcarea circulatorie a plămânilor. Prematurul nu este capabil să limiteze şuntul printr-o rezistenţă vasculară crescută, de aceea „encombrarea" pulmonilor este frecventă, pulmonul prematurilor fiind supus presiunilor sistemice prin existenţa şuntului stânga-dreapta de la nivelul PCA. Scăderea drenajului limfatic pulmonar de după naştere favorizează edem alveolar, sesizat şi de creşterea presiunilor necesare ventilaţiei asistate. Răspunsul PCA la acţiunea vasoconstrictoare a oxigenului este în directă proporţionalitate cu durata gestaţiei, deci insuficient, şi CA rămâne deschis.

PCA la prematurul peste 1500 g şi fără detresă respiratorie (care a primit surfactant profilactic sau a cărui mamă a primit steroizi) se manifestă clinic prin insuficienţă ventriculară stângă (întoarcere venoasă pulmonară crescută), manifestată prin tahipnee, tahicardie şi raluri (edem alveolar). PCA se poate evidenţia ecocardiografic. Tratamentul medical al insuficienţei cardiace şi închiderea farmacologică a CA constituie recomandarea comună. În practică, închiderea farmacologică a CA la prematur se încearcă *înaintea vârstei de 10 zile,* cu indometacin în doză de 0,2 mg/kg în 3 doze succesive, administrate i.v. cu pompa de perfuzie, la interval de 12-24 ore. Este necesar ca diureza să fie normală şi valorile creatininei să nu depăşească 1,6 mg%. Se estimează că PCA dispare spontan spre vârsta de 2-3 luni, dacă manipularea farmacologică nu a reuşit.

PCA la prematurul sub 1000 g, cu detresă respiratorie severă în primele zile de viaţă, necesită o altă conduită. Administrarea de surfactant favorizează vindecarea pulmonară dar, pe măsură ce boala pulmonară se vindecă, scade rezistenţa vasculară pulmonară, creşte debitul sângelui prin PCA, identificat în 80% dintre cazuri. Ventilaţia mecanică impune presiuni de ventilaţie tot mai mari, pentru a învinge rezistenţa pulmonară; debitul sângelui prin PCA poate fi atât de mare încât suflul nu mai este audibil. Paralel cu supraîncărcarea pulmonară, scade irigaţia altor organe (în timpul diastolei scade nedorit presiunea diastolică în aortă). În aceste cazuri, s-a demonstrat *că închiderea chirurgicală a CA* înaintea vârstei de 10 zile are efect benefic, scăzând durata şi presiunea necesară pentru ventilaţie asistată. În practică, se încearcă închiderea farmacologică a CA la orice prematur sub 1000 g, chiar fără complicaţii hemodinamice majore, până în a 3-a zi de viaţă. Numai dacă după 72 ore de administrare de indometacin (doza: 0,2 mg/kg, administrată i.v. succesiv la 6 ore interval), insuficienţa ventriculară stângă nu este controlată, se va avea în vedere ligatura chirurgicală a canalului arterial. Indometacin i.v. administrat conform schemei prezentate este eficient în 80% dintre cazurile simptomatice, dar nu este acceptată administrarea profilactică de rutină copiilor trataţi cu surfactant, care fac hemoragii pulmonare. Sunt precizate numeroase contraindicaţii ale indometacinului i.v. la prematuri.

PCA la nou-născutul la termen

Incidenţa. PCA reprezintă 5-10% dintre BCC, fiind întâlnit cu o frecvenţă de 1/2000 naşteri. Pentru a explica neînchiderea CA la alte vârste decât la prematuri (care prezintă circumstanţe hemodinamice speciale), s-au avansat mai multe ipoteze etiologice, dintre care una incriminează virusul rubeolei, care se pare că alterează formarea unui ţesut elastic arterial normal.

Hemodinamica. Toate şunturile stânga-dreapta, inclusiv şuntul prin PCA, depind de dimensiunile canalului şi de rezistenţa vasculară pulmonară. Printr-un canal arterial scurt, cu diametrul redus, rezistenţa pulmonară crescută din perioada neonatală limitează cantitatea de sânge care ajunge la plămân. Cu excepţia unui suflu sistolic de gradul I-II (rareori este percepută componenta diastolică), nu se pot identifica alte semne clinice şi paraclinice. PCA de dimensiuni mai mari conduce la încărcare vasculară pulmonară manifestată prin tahipnee, iritabilitate, creştere deficitară, întoarcere venoasă crescută, hipertrofie compensatorie a ventriculului stâng. Precordium hiperdinamic, asociat unui suflu sistolo-diastolic (în care domină componenta sistolică), cu zgomot II întărit la bază, constituie semnele clinice caracteristice ale PCA. În timp, se instalează boala vasculară pulmonară obstructivă, precedată de hipertensiune pulmonară (de debit). Magnitudinea reală a debitului prin şunt este greu de cuantificat, chiar folosind metode invazive (cateterism cardiac, angiocardiografie) care permit în schimb măsurători obiective privind valorile presiunii în artera pulmonară şi ale rezistenţei arteriolare (figurile 10.9., 10.10.).

Tratament

1. Manipularea farmacologică a PCA este posibilă exclusiv la prematuri; *ea este inoperantă la nou-născutul la termen sau la alte vârste şi nu vor fi făcute tentative în acest sens.*

2. Închiderea PCA prin *ocluder* a devenit o practică curentă în centrele cu experienţă în cardiologia pediatrică intervenţională (fig. 10.11. – A şi B). Introducerea *ocluder*-ului se face pe cale *arterială,* existând discuţii privind momentul optim, tipul de ocluder, eficienţa în timp. Dimensiunea *ocluder*-ului trebuie adaptată fiecărui caz.

3. Tratamentul chirurgical urmează o tehnică mai simplă decât în alte şunturi stânga-dreapta, nefiind

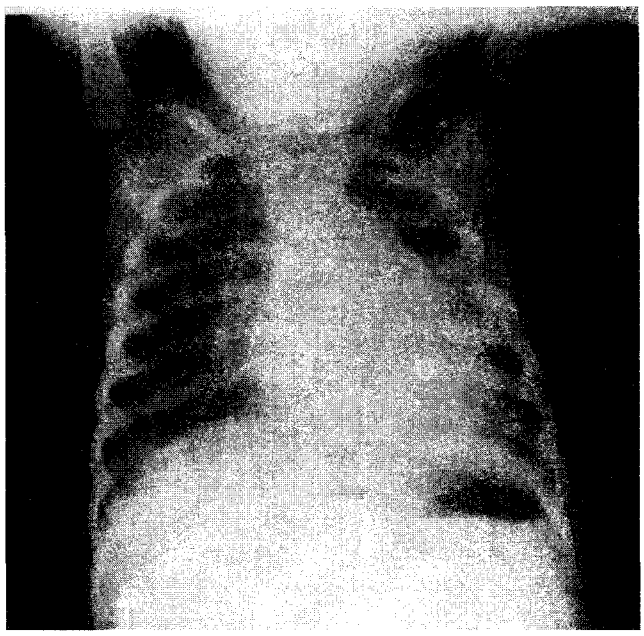


Fig. 10.9. Persistenţa canalului arterial, aspect radiologic. Moderată cardiomegalie cu hipertrofia ventriculului stâng (întoarcere venoasă crescută), încărcare vasculară pulmonară.

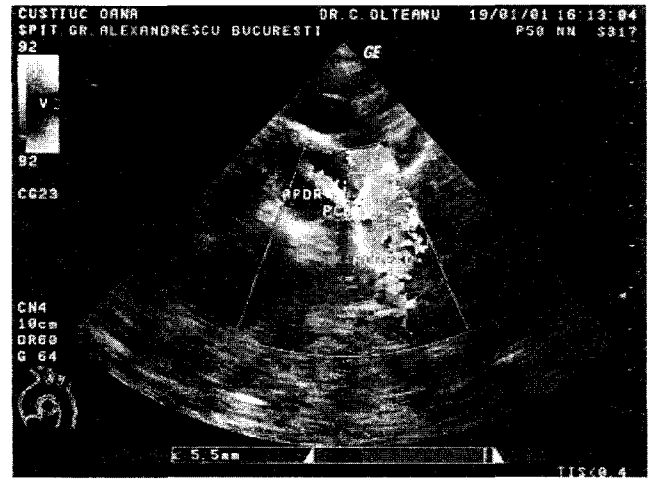


Fig. 10.10. Echo Doppler. Flux turbulent la nivelul canalului arterial persistent situat între ramura dreaptă a arterei pulmonare şi aorta descendentă, şunt stânga-dreapta.

necesară CEC. Se preconizează *secţiunea* şi nu ligatura CA, existând situaţii de recanalizare după ligatura simplă. Singura contraindicaţie este reprezentată de hipertensiunea pulmonară fixă. Coarctaţia de aortă asociată PCA complică tehnica chirurgicală.

B. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul stâng

Stenoza aortică valvulară (S. A.)

Definiţie. Tulburare de ejecţie sistolică a ventriculului stâng, consecutivă îngustării orificiului aortic valvular.

Incidenţa. Cea mai frecventă BCC este *bicuspidia aortică*, care este asimptomatică în copilărie, dar devine stenotică la adult. SA valvulară reprezintă 3-6% dintre BCC, fiind de trei ori mai frecventă la sexul masculin. În 20% dintre cazuri se asociază şi cu alte anomalii.

Anomalii anatomice. Valvulele aortice semilunare sunt îngroşate, rigide, unite prin marginile lor libere, alcătuind un „dôme", cu convexitatea spre lumenul aortei, având un orificiu central stenotic. Inelul valvular aortic este şi el subdezvoltat. În mod secundar se dezvoltă hipertrofia VS şi, uneori, dilataţia poststenotică a aortei ascendente.

Hemodinamică. Anomalia hemodinamică esenţială constă în gradientul de presiune dintre VS şi aortă în timpul perioadei de ejecţie sistolică. Gravitatea SA, ca şi consecinţele hemodinamice, se judecă în funcţie de gradientul sistolic (forma gravă > 60 mmHg) şi suprafaţa valvulară (forma gravă < 0,5 cm^2/m^2 suprafaţa corporală). Aria efectivă în sistolă se calculează după formula Gorlin. Un gradient de 45 mmHg se însoţeşte de o scădere a fracţiei de ejecţie de 40%! În condiţii de repaus, debitul VS rămâne adecvat, dar în timpul efortului creşte mult gradientul de presiune. Iniţial, VS se hipertrofiază pentru a face faţă acestei sarcini, dar în timp se instalează insuficienţa VS şi stază retrogradă. Aprovizionarea cu sânge a miocardului poate fi compromisă prin reducerea fluxului diastolic în arterele coronare.

Simptomatologie. În formele comune, copilul este asimptomatic sau poate avea un suflu sistolic descoperit la un examen clinic de rutină.

În SA strânsă (orificiul valvular < 0,5 cm^2/m^2 suprafaţă corporală, gradient > 60 mmHg) se înregistrează semne clinice ca: fatigabilitate la efort, dureri anginoase, dureri abdominale, transpiraţii profuze, sincope (debitul cardiac nu poate asigura un flux cerebral adecvat). Moartea subită poate surveni în 19% dintre cazuri, mai ales cu ocazia unui efort fizic. Examenul obiectiv detectează un suflu sistolic de ejecţie, de gradul III-IV, care iradiază pe traiectul arterelor carotide, având maximum de auscultaţie la baza cordului. Suflul este mai puţin audibil în formele severe de boală, iar dispariţia suflului este egală cu progresiunea SA. În 20% dintre cazuri se poate percepe un suflu de regurgitaţie aortică, care devine mai evident în condiţiile endocarditei bacteriene supraadăugate.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică arată în mod obişnuit un cord de dimensiuni normale, eventual cu vârful rotunjit (hipertrofie ventriculară stângă concentrică). Mărirea de volum a VS nu exprimă, de obicei, gradul stenozei. Este

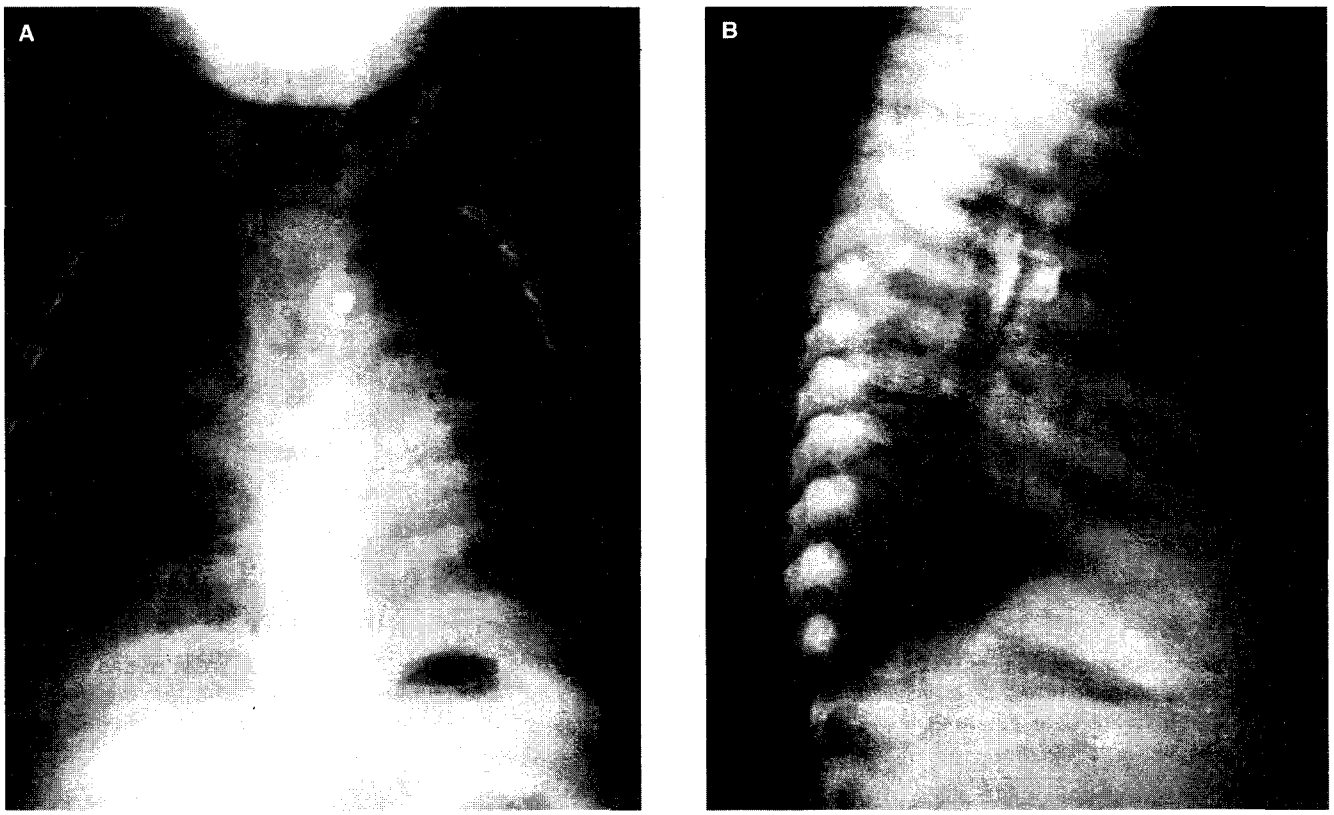


Fig. 10.11. Canal arterial persistent închis prin ocluder Amplazer introdus pe cale arterială. Imagine radiologică după plasarea dublei umbrele Amplazer, faţă (**A**) şi profil (**B**).

posibilă vizualizarea aortei dilatate (poststenotic) sau staza retrogradă pulmonară (supraîncărcare vasculară pulmonară).

ECG poate fi normală, chiar în unele SA strânse. HVS şi subdenivelarea ST însoţită de inversarea undei T în derivaţiile precordiale sugerează SA severă. Magnitudinea undelor R şi Q în V_6 este predictibilă pentru severitatea stenozei.

Testul la efort poate fi normal chiar într-o SA strânsă la copil. Depresiunea segmentului ST cu 1 mm la efort este sugestivă pentru un gradient transsistolic > 50 mmHg. Aceeaşi semnificaţie o are şi scăderea TA la proba de efort.

Ecografia 2D evidenţiază stenoză aortică valvulară, hipertrofia VS, dimensiunea cavităţii VS la sfârşitul diastolei. Echo Doppler permite evidenţierea velocităţii fluxului sanguin prin zona stenozată şi calculul gradientului de presiune transvalvular. Calculul ariei valvulare reprezintă un important element de prognostic şi totodată un criteriu obiectiv pentru alegerea măsurilor terapeutice.

Cateterismul şi angiocardiografia nu sunt absolut necesare înainte de efectuarea valvuloplastiei.

Tratament.

1. *Valvuloplastia cu balon* reprezintă indicaţia terapeutică de primă alegere în orice SA cu gradient transstenotic > 60 mmHg, cu o suprafaţă < 0,5 cm^2/m^2 suprafaţă corporală. Valvuloplastia se soldează şi cu un grad de regurgitare aortică medie, sesizabil în aproape toate cazurile.

2. *Valvulotomia* (chirurgicală) are acelaşi efect secundar (regurgitare aortică). Restenozarea postoperatorie este posibilă prin calcificarea valvelor restante.

3. *Înlocuirea valvei aortice cu o valvă prostetică* constituie o opţiune mai nouă. Se utilizează grefa de aortă sau grefa de arteră pulmonară plasată în poziţia aortei. Succesul postoperator depinde în mare măsură de experienţa echipei chirurgicale.

Stenoza aortică critică la nou-născut şi sugar

SA cu manifestări clinice precoce constituie o urgenţă terapeutică. Sugarul se prezintă cu semne clinice de insuficienţă cardiacă (cardiomegalie, tahicardie, congestie pulmonară), suflu sistolic apical. Aşa cum este de presupus, efectul terapiei medicale este modest. Severitatea tabloului clinic ridică suspiciunea de leziuni obstructive etajate la nivelul cordului stâng (sindrom Shone), mult mai greu de tratat. Asocierea fibroelastozei contribuie la scăderea performanţelor VS. Se încearcă valvuloplastie cu balon, deşi unele centre de tratament consideră că valvulotomia (chirurgicală) s-ar solda cu rezultate superioare.

SA supravalvulară (SASV) şi sindromul Williams

Definiţie. Îngustare congenitală a aortei ascendente, care afectează (difuz sau localizat) diferite zone situate

deasupra emergenţei arterelor coronare. Afecţiunea se transmite autozomal dominant.

Anatomic este vorba despre hipoplazia aortei ascendente, realizată prin îngroşarea şi dezorganizarea mediei aortei. Deşi arterele coronare emerg înaintea zonei de stenoză, ele suferă foarte precoce un proces de ateroscleroză. Caracterul genetic al acestei anomalii a fost relativ recent individualizat. În 1993 s-a identificat gena pentru stenoza aortică supravalvulară, situată pe aceeaşi subunitate cromozomială ca şi gena pentru elastină, la nivelul braţului lung al cromozomului 7.

Incidenţa SASV este 1/25.000 de nou-născuţi – anomalia vasculară tipică poate fi întâlnită izolat (ca trăsătură autozomal dominantă) sau ca manifestare aortică în cadrul sindromului Williams, afecţiune multisistemică cu debut în prima copilărie, caracterizată prin facies particular („elfin") (fig. 10.12.), hipercalcemie şi boală vasculară multiorganică (SASV, leziuni coronariene, renale etc.) (fig. 10.13.). Media aortei indivizilor afectaţi prezintă un aranjament bizar al fibrelor elastice (fig. 10.14.), colagen în cantitate excesivă, în mare contrast cu aspectul mediei aortice normale, alcătuită din straturi paralele de ţesut elastic. Mutaţia genei pentru elastină (braţul lung al cromozomului 7) alterează structura şi funcţionalitatea aortei, vas al cărui perete are în structură o mare cantitate de ţesut elastic. Aspectul fenotipic din sindromul Williams are expresie clinică foarte variabilă, unii purtători de genă fiind chiar asimptomatici. În afara identificării genei, ecocardiografia Doppler oferă criterii obiective de încadrare, existând posibilitatea de a cuantifica apropierea pereţilor aortei la nivelul joncţiunii sino-tubulare.

Simptomatologia cardiacă seamănă cu cea din SA, existând risc de insuficienţă cardiacă (la sugari), infarct precoce sau moarte subită în copilărie.

Explorări paraclinice. ECG demonstrează hipertrofia VS şi semne de ischemie miocardică. Echo 2D sugerează strâmtorarea aortei ascendente.

Tratamentul formelor severe este decepţionant. Insuccesul valvuloplastiei şi valvulotomici a făcut să se considere că înlocuirea aortei hipoplazice cu grefa prostetică este soluţia de ales, cu toate marile dificultăţi tehnice şi financiare pe care le presupune.

Coarctaţia de aortă (CoA)

Definiţie. Zonă de îngustare a lumenului arterial, situată obişnuit la joncţiunea între arcul aortic şi aorta descendentă (toracică), la locul de inserţie a ligamentului arterial (juxtaductal).

Incidenţa. CoA reprezintă 6-8% dintre BCC, fiind clasificată între leziunile obstructive ale cordului stâng. CoA se pot transmite autozomal dominant, ca un defect al mediei arteriale. Este cea mai frecventă leziune asociată sindromului Turner (35%).

Anomalii anatomice. Lungimea zonei de coarctaţie, ca şi sediul îngustării, pot fi variabile; s-a raportat şi coarctaţia aortei abdominale, la distanţă de canalul arterial. Se poate considera că la originea malformaţiei stă un defect al mediei aortei, caracterizat prin dispariţia stratului de ţesut elastic de la acest nivel, asociată cu proliferarea intimei. Necroza elastică medială constituie substratul histologic pentru un posibil anevrism de aortă. CoA poate face parte dintr-un complex de leziuni obstructive ale cordului stâng: stenoza mitrală congenitală, bicuspidia aortei, stenoza aortică valvulară, stenoza aortică supravalvulară, coarctaţia de aortă. Toate aceste anomalii sunt elemente constitutive ale sindromului Shone.

Hemodinamica este dominată de hipertensiunea arterială care se dezvoltă deasupra zonei de coarctaţie aortică, asociată cu hipotensiune arterială poststenotică,

Fig. 10.12. Facies elfin în sindromul Williams.

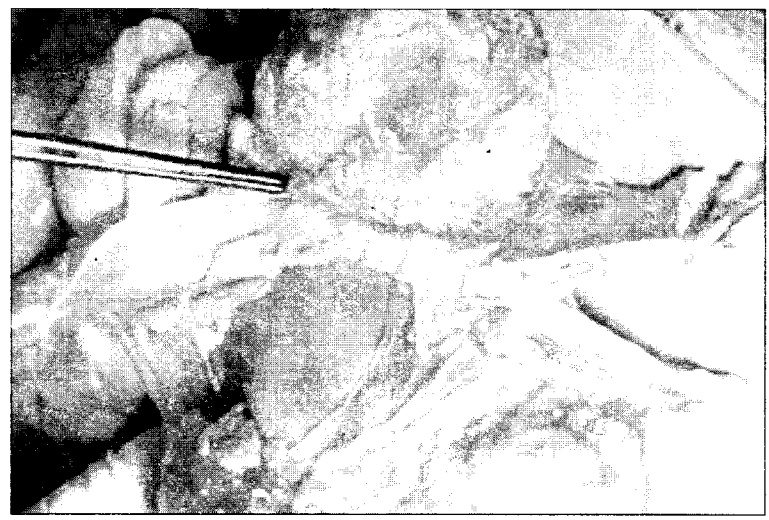


Fig. 10.13. Aorta impregnată calcar într-un caz studiat necroptic cu boală vasculară multiorganică, în cadrul sindromului Williams.

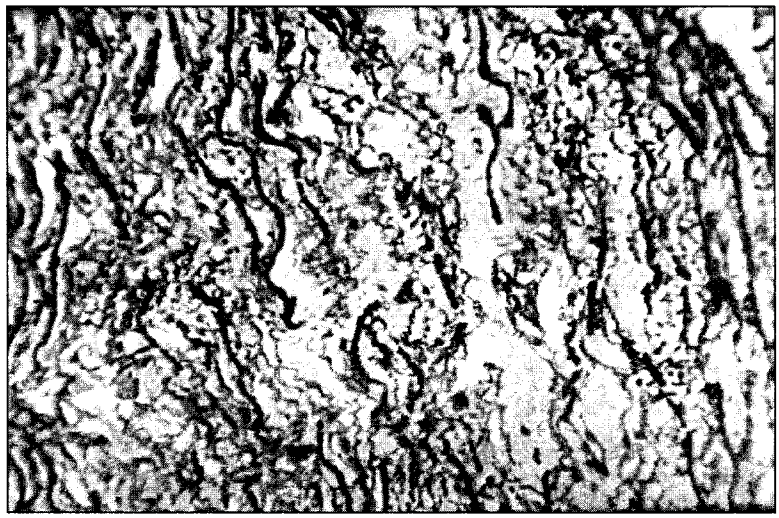


Fig. 10.14. Aspect microscopic al stratului elastic al peretelui aortic, care demonstrează aranjamentul bizar al fibrelor elastice în sindromul Williams (mutaţie a genei pentru elastină, cromozom 7).

care are ca principală consecinţă hipoperfuzia jumătăţii inferioare a corpului. Această situaţie a condus la descrierea „clasică" a copilului cu CoA având aspect „atletic" şi pletoric, cu hipertensiune arterială la nivelul membrelor superioare în contrast cu aspectul gracil al jumătăţii inferioare a corpului asociat cu hipotensiune arterială la membrele inferioare. Tulburările de irigaţie favorizează dezvoltarea circulaţiei colaterale, un adevărat *by-pass* al zonei coarctate. HiperTA nu este numai de cauză mecanică, ci poate interveni şi activarea mecanismului renină-angiotensină, declanşat de către hipovascularizaţia renală. VS se hipertrofiază concentric, pentru a-şi creşte debitul sistolic ca răspuns la postsarcina pe care o are de învins. Cele mai frecvente artere implicate în circulaţia colaterală sunt ramurile arterei subclaviculare stângi şi arterele intercostale, perechile a III-a şi a IV-a.

Simptomatologia diferă după gradul de severitate al coarctaţiei şi vârsta la care se face referire. Se descriu trei aspecte clinice majore:

a) Sugar cu insuficienţă cardiacă;

b) Copil cu hipertensiune arterială;

c) Copil cu suflu sistolic.

a) Sugar cu insuficienţă cardiacă. Debutul clinic precoce (la sugar) este semn sigur de gravitate a leziunii (CoA gravă). Simptomatologia devine evidentă după închiderea *foramen ovale* şi a CA, când debitul sistolic al VS este silit să traverseze zona de strâmtorare aortică. Funcţia ventriculară se menţine un timp normală, dar VS se hipertrofiază pentru a învinge gradientul. Creşte TA deasupra zonei de coarctaţie. Dacă zona de coarctaţie este foarte întinsă şi foarte îngustă, VS se decompensează hemodinamic (imediat postnatal), deoarece nu are timp să se hipertrofieze. Dacă se adaugă şi un şunt stânga-dreapta printr-un DSV asociat, semnele de insuficienţă cardiacă sunt catastrofale şi, netratate în primele 10-15 zile de viaţă, pot conduce la deces. Din cauza insuficienţei VS nu se poate demonstra hipertensiunea arterială, iar încărcarea circulatorie pulmonară (DSA, PCA) îndreaptă atenţia clinicianului spre şuntul stânga-dreapta. Diagnosticul de CoA la sugar şi nou-născut este dificil, chiar dacă se practică ecocardiografia 2D.

b) CoA la copil. De obicei, diagnosticul este evocat la un şcolar de vârstă mică, la care se descoperă discrepanţa între valorile TA la membrele superioare şi inferioare (atenţie: acest semn deosebit de important poate lipsi!). Pulsul femural absent sau slab bătut poate fi un semn evocator, dar şi el este inconstant, mai ales în insuficienţa cardiacă. Auscultator, se evidenţiază un suflu sistolic de ejecţie, cu maximum de auscultaţie apical sau pe marginea stângă a sternului, însoţit (sau nu) de freamăt catar în furculiţa sternală. Oricare dintre aceste semne poate fi discret (sau lipseşte) deoarece CoA poate fi largă, insuficienţa VS scade valoarea TA sistolică, trunchiul brahiocefalic poate emerge sub zona de coarctaţie a aortei, artera subclavie poate fi şi ea stenotică etc.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică evidenţiază la sugar un aspect nespecific constând din cardiomegalie şi încărcarea circulaţiei pulmonare. Copilul mai mare poate prezenta alungirea arcului inferior stâng al cordului, eroziunea marginii inferioare a coastelor (după vârsta de 5-6 ani) şi amprenta de esofag realizată de dilataţia post ductală a aortei, după zona de coarctaţie.

ECG evidenţiază HVS, cu atât mai sugestivă cu vârsta copilului este mai mică şi s-a exclus, prin alte mijloace de diagnostic, SA.

Ecocardiografia 2D exclude alte cauze malformative asociate. Secţiunea suprasternală a axului lung evidenţiază coarctaţia aortei toracice superioare. Echo

Doppler are mare valoare diagnostică, căci sesizează sediul obstrucţiei şi severitatea consecinţelor hemodinamice ale CoA după viteza sângelui. Un gradient de 70-80 mmHg la nivelul coarctaţiei este considerat semn de gravitate, în schimb un gradient de numai 20 mmHg încadrează CoA într-o formă clinică uşoară. Gradientul nu exprimă totdeauna severitatea defectului, el având valoare mică chiar în CoA strânsă, prin disfuncţia VS (scăderea debitului cardiac), leziuni multiple obstructive ale cordului stâng (sindrom Shone) sau PCA larg, care permite scurtcircuitarea volumului de sânge obligat să străbată zona aortică îngustată.

MRI în proiecţie sagitală sau parasagitală este considerată cea mai fiabilă metodă imagistică pentru obiectivarea exactă a zonei de CoA.

Cateterismul şi angiografia sunt metode valoroase pentru definirea exactă a anatomiei şi severităţii coarctaţiei. La sugar, cateterismul arterial este dificil tehnic (cu posibile complicaţii), de aceea se practică cateterism venos cu abordarea anterogradă (transseptală) a VS. Se obţin date importante privind funcţia VS, starea rezistenţei pulmonare, canalul arterial persistent şi circulaţia colaterală. Se stabileşte cu precizie gradientul presiunii transstenotice. Cea mai precisă metodă de obiectivare a CoA prin metode invazive este aortograma ascendentă, efectuată cu substanţe de contrast neionice, 2-3 ml/kg.

Istoria naturală. CoA cu semne de insuficienţă cardiacă la sugar este o boală gravissimă, cu mortalitate care ajunge la 84% în primul an de viaţă dacă nu se reuşeşte dilatarea zonei stenotice. CoA neoperată, dar diagnosticată la vârsta de şcolar, conduce la deces (durata medie de viaţă 31-34 ani) prin insuficienţă cardiacă, anevrism sau ruptură de aortă, endocardită bacteriană sau hemoragie cerebrală (hiperTA permanentă). Aceasta favorizează şi leziuni arteriosclerotice precoce, nu numai la nivelul vaselor cerebrale ci şi al celor coronare. Cel mai grav prognostic îl au pacienţii cu sindrom Shone.

Tratament

Orice sugar sau nou-născut cu CoA şi insuficienţă cardiacă necesită tratament imediat pentru stabilizarea performanţelor VS, cu diuretice şi digoxin, eventual vasodilatatoare (Captopril). În primele zile de viaţă, PCA pare benefică şi este menţinută prin perfuzie continuă cu Prostaglandină E (Prostin) în doză de 0,05 μg/kg/min (se poate creşte la 0,1-0,15 μg/kg/min).

Angioplastia percutană cu balon se recomandă în formele uşoare sau la sugar, indicaţia majoră fiind CoA nativă. Mecanismul dilatării este reprezentat de rupturi de 1-3 mm ale mediei arteriale, care se vindecă în circa 8 săptămâni. Dintre efectele tardive nedorite sunt de notat: stenozarea recurentă a CoA în următorii 2-8 ani (mai ales dacă angioplastia a fost utilizată la sugar), apariţia anevrismului de aortă (0-50%!) la 1-2 ani după procedură. Hipertensiunea paradoxală nu este semnalată după această manevră. Sugarul cumulează risc crescut pentru tromboza aortică, ce nu este însă depăşit de riscurile operatorii la vârstele mici.

Tratamentul chirurgical al CoA simptomatice se efectuează optim la vârsta de 3-5 ani. Se rezecă zona afectată şi se practică anastomoza termino-terminală sau se recurge la angioplastie cu *patch* prostetic. Se mai utilizează *by-pass* între zona supra şi substenotică. Deoarece tehnica chirurgicală presupune *clamparea aortei,* acest timp nu va depăşi 30-35 min (s-au semnalat cazuri de paraplegie prin ischemie medulară). Este bine cunoscută apariţia postoperatorie precoce a *sindromului postcoarctectomie,* care constă din apariţia, în zilele 3-5 după intervenţie, a unor *valori ridicate ale TA* (se consideră că se datorează activării sistemului nervos simpatic sau a sistemului renină-angiotensină, prin stimularea baroreceptorilor). Tratarea acestui sindrom poate fi dificilă; se utilizează medicaţia antihipertensivă clasică şi medicamente beta-blocante. Uneori, se notează sindrom dureros abdominal violent şi chiar infarct intestinal datorat aceloraşi tulburări vasomotorii în teritoriul digestiv (artera mezenterică). *Recoarctaţia postoperatorie* este posibilă, caz în care este mai recomandabil să se încerce angioplastie transcutană cu balon decât reintervenţie chirurgicală. 15% dintre operaţii necesită reintervenţie după 5 ani şi 30% după 10 ani. Indicaţia de reintervenţie chirurgicală este dată de un gradient > 40 mmHg. Dintre incidentele postoperatorii mai sunt de semnalat *hipertensiunea arterială de efort (exercise – hyperTA),* anevrismul de aortă (25% dintre pacienţii operaţi cu patch prostetic), disecţia de aortă (favorizată de necroza chistică medială) şi endarterita bacteriană sau endocardita bacteriană grefată pe valva aortică bicuspidă.

C. Anomalii ale tractului de ieşire din ventriculul drept

O mare varietate de leziuni anatomice se încadrează în acest grup, şi anume: stenoza valvulară pulmonară, stenoza subvalvulară pulmonară, stenoza trunchiului arterei pulmonare şi a ramurilor ei. Aceste anomalii ale tractului de ieşire din VD pot fi inventariate izolat sau în asociere cu alte malformaţii, cum ar fi DSV.

Stenoza pulmonară valvulară izolată (SP)

Incidenţă. Reprezintă 8-10% dintre BCC.

Anomalii anatomice. Valvele pulmonare sunt sudate parţial, având formă conică („en dome") şi fiind centrate de un orificiu. Fuziunea valvulelor pulmonare este întovărăşită de îngroşarea acestora (aspect displazic). Originea malformaţiei este de fapt o anomalie a ţesutului conjunctiv care intră în structura valvelor. În mod tipic, SP cu valvă displazică este întâlnită la copiii cu sindrom

Noonan (40%). Fără a fi proporţională cu gradul stenozei, se notează dilataţia poststenotică a AP.

Hemodinamica. SP conduce la creşterea presiunilor în VD şi la hipertrofia (fără hiperplazie) fibrelor miocardice, care tind să menţină un debit sistolic ventricular drept normal. Scăderea aportului de sânge la plămân afectează oxigenarea şi, în timp, se instalează cianoza de efort care apoi se permanentizează.

Simptomatologie. Pacientul poate fi asimptomatic şi doar sugarul cu SP critică devine simptomatic. Dispneea de efort şi oboseala apar doar dacă debitul cardiac este inadecvat. În SP strânse sau după eforturi fizice mari sunt posibile sincope. Examenul fizic al bolnavului poate evidenţia asimetrie toracică, suflu sistolic variabil cu respiraţia şi gradul de obstrucţie, audibil în focarul AP. Dacă SP este „critică", pe marginea stângă a sternului se mai poate auzi şi un suflu sistolic de regurgitaţie tricuspidiană. Zgomotul II este întărit în focarul pulmonarei, proporţional cu gradul stenozei.

Examinări paraclinice

Radiografia toracică poate evidenţia o siluetă cardiacă uşor modificată prin proeminenţa arcului superior drept (atriul drept) sau a arcului AP (arcul mijlociu stâng) datorită dilataţiei poststenotice a AP. HVD poate conduce la ridicarea vârfului cordului deasupra diafragmului. Circulaţia pulmonară este săracă, datorită volumului mic de sânge supus hematozei.

ECG este normală sau evidenţiază semne de HVD. Undele P înalte, ascuţite exprimă hipertrofia AD. S-a stabilit că există relaţie între undele R înalte în V_4-V_5 şi presiunea sistolică crescută în VD.

Ecocardiografia 2D evidenţiază cu exactitate leziunea. Valva pulmonară proemină în lumenul AP şi se poate evidenţia şi dilataţie poststenotică. În cazul unei SP displazice, inelul valvular pulmonar este hipoplazic, foiţele valvulare sunt groase şi mobile şi *nu există dilataţie poststenotică.*

Echo Doppler precizează gradientul de presiune prin valva pulmonară stenotică şi permite calcularea suprafeţei valvulare.

Cateterismul cardiac aduce precizări referitoare la severitatea şi localizarea stenozei. Un gradient de presiune transstenotic > 10-15 mmHg şi o presiune în VD > 30-35 mmHg sunt considerate valori patologice. SP este moderată dacă suprafaţa valvei are 1-2 cm^2/m^2 suprafaţa corporală, pe când în SP severă suprafaţa este de numai 0,25 cm^2/m^2. Clasificarea SP în uşoară, medie şi severă se face pe criterii clinice şi hemodinamice (presiunea în VD şi suprafaţa valvulară). O presiune în VD sub 50 mmHg şi un gradient transstenotic de 35-40 mmHg corespunde unei SP uşoare. În SP medie presiunea din VD este egală cu cea din VS. SP critică este definită prin valorile presiunii VD care depăşesc valorile sistemice şi printr-un gradient transstenotic de 80 mmHg.

Angiocardiografia obiectivează dilataţia poststenotică, dar nu există nici o corelaţie între aceasta şi gradul SP.

Istoria naturală a malformaţiei depinde de severitatea stenozei deşi, în mod aparent şi paradoxal, nu există un paralelism net între severitatea simptomelor şi gradul tulburărilor hemodinamice. Agravarea SP cu vârsta este o noţiune importantă şi cunoscută. De fapt, stenoza nu se agravează *per se,* ci doar raportul între gradul stenozei şi suprafaţa corporală (invers proporţional). Simptomele clinice manifeste în jurul vârstei de 2 ani pot să exprime o SP severă. Gradientul de presiune transstenotic impune tipul de tratament. SP se poate complica cu endocardita bacteriană, atât înainte cât şi *după* intervenţie.

Tratament

1. *Valvuloplastia transluminală percutană* cu balon constituie modalitatea terapeutică de elecţie pentru tratamentul intervenţional al SP. După valvuloplastie gradientul scade vertiginos. Rezultatele sunt considerate excelente, dar ele sunt mai puţin spectaculoase în cazul SP displazice care, având inel valvular mic, constituie o contraindicaţie formală pentru valvuloplastie. Indicaţia se menţine dacă inelul valvular are un diametru > 75% din valorile predictibile pentru vârsta bolnavului. Prognosticul îndepărtat este excelent.

2. *Valvulotomia chirurgicală* presupune intervenţie sub CEC, vizualizarea directă a AP, lărgirea inelului valvular cu un patch (gradient > 80 mmHg). Se obţine, de obicei, o insuficienţă valvulară pulmonară, mai bine tolerată hemodinamic decât SP critică.

Orice nou-născut sau sugar simptomatic necesită tratament imediat. În caz de insuficienţă cardiacă, indicaţia terapeutică nu este tratamentul digitalo-diuretic, ci valvuloplastia cu balon, precedată de perfuzie cu prostaglandină E. În orice SP manifestă la nou-născut, este de dorit menţinerea deschisă a CA, manipulat farmacologic cu prostine (prostaglandina E), în doză de 0,05 μg/kg/min. Dacă SP este relativ bine tolerată în prima copilărie, se poate amâna valvuloplastia cu balon până în jurul vârstei de 2-4 ani.

Tetralogia Fallot

Definiţie. Malformaţie de cord cianogenă caracterizată prin SP şi DSV prin care şuntul are o direcţie dreapta-stânga. Dextropoziţia aortei este un caracter secundar, ca şi hipertrofia VD, fiecare dintre anomalii contribuind la definirea clasică a tetralogiei Fallot.

Boala se încadrează hemodinamic în anomaliile tractului de ieşire din VD, care nu se soldează cu încărcare circulatorie pulmonară, în condiţiile unui DSV larg, nerestrictiv, care tinde să egalizeze presiunile celor doi ventriculi, datorită SP asociate.

Incidenţa. Tetralogia Fallot este cea mai frecventă boală congenitală cianogenă de inimă, reprezentând 10% dintre BCC. Se asociază cu sindrom Down în procent de 8% dintre cazuri şi cu sindrom Noonan în 1% dintre cazuri.

Anomalii anatomice

1. *DSV larg,* perimembranos, permiţând o zonă de continuitate între valvele atrioventriculare şi valvele sigmoide aortice.

2. *Stenoza pulmonară* (SP) poate fi valvulară (cu valve pulmonare anormale) sau infundibulară (hipertrofie musculară a tractului de ieşire din VD). Mult mai rar se întâlnesc SP supravalvulară sau stenoze arteriale pulmonare etajate.

3. *Dextropoziţia aortei* este realizată printr-o rotire a tractului de ieşire din VS, astfel că sinusul coronar drept este situat mai la stânga şi mai anterior. Prezenţa unui DSV larg creează impresia unei dilataţii a aortei şi de dextropoziţie aortică („aortă călare pe sept"). Arcul aortic la dreapta este identificat în 28% dintre cazuri.

4. *Hipertrofia ventriculului drept* este consecinţa hemodinamicii tulburate.

5. *Anomaliile vaselor coronare* trebuie neapărat identificate, această informaţie fiind de extremă importanţă pentru chirurg.

6. *Plămânii sunt hipoplazici,* hipovascularizaţi. Ramurile arterei pulmonare cresc până la vârsta de 2 ani. Corecţia chirurgicală realizată înainte de această vârstă permite ameliorări remarcabile ale structurii vasculare a plămânilor.

Hemodinamica. DSV larg, nerestrictiv, permite egalizarea presiunilor între cei doi ventriculi. Direcţia şuntului depinde de gradul SP. Într-o SP strânsă, direcţia şuntului este dreapta-stânga şi aorta primeşte în principal sânge din VD, care se hipertrofiază. Cianoza se accentuează la efort, atunci când scăderea rezistenţei sistemice favorizează şuntul dreapta-stânga. Poliglobulia şi hipervâscozitatea sângelui cresc riscul accidentelor vasculare cerebrale. Pentru scăderea volumului şuntului dreapta-stânga, copiii îşi cresc intuitiv rezistenţa sistemică, preferând poziţia „pe vine" (*squatting*) deoarece angularea arterei femurale creşte rezistenţa sistemică. Crizele anoxice se datorază spasmului infundibular, care scade suplimentar fluxul sanguin pulmonar. Cianoza se datorează în principal hipoperfuziei pulmonare condiţionată de SP şi mai puţin şuntului dreapta-stânga.

Simptomatologie. Tabloul clinic este variabil, în funcţie de vârsta la care se face evaluarea şi de gradul SP, de care depinde severitatea cianozei. Cianoza poate lipsi la naştere şi niciodată tetralogia Fallot nu evoluează cu insuficienţă cardiacă. Auscultator se identifică un suflu sistolic de gradul III-IV, audibil la bază. Este expresia stetacustică a SP, deoarece *DSV larg, nerestrictiv este silenţios în tetralogia Fallot*! Zgomotul I este normal, dar zgomotul II poate lipsi (fluxul sanguin pulmonar este redus). În timp, hipoxia cronică condiţionează apariţia degetelor hipocratice (fig. 10.15.), dificultăţilor de creştere sau complicaţiilor. Patru categorii de „evenimente" pot interveni în evoluţia clinică a copilului cu tetralogie Fallot.

1. *Crize anoxice,* caracteristice perioadei de sugar, apar în special dimineaţa, la sculare, precipitate fiind de activitatea fizică (toaletă, alimentaţie). Brusc, cianoza se accentuează remarcabil, apar tulburări respiratorii (tahipnee) şi ale stării de conştienţă. Suflul sistolic devine inaudibil. Crizele anoxice se datorează spasmului infundibular şi frecvenţa lor constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală. Tahipneea este consecinţa şi nu cauza crizelor anoxice.

2. *Squatting* sau poziţia pe vine este adoptată de preşcolar, în mod intuitiv, prin aceasta reuşind să scadă debitul dreapta-stânga prin DSV. În această poziţie creşte rezistenţa vasculară.

3. *Abcesul cerebral* este o complicaţie redutabilă a tetralogiei Fallot. Nu apare înaintea vârstei de 2 ani şi se datorează scurt-circuitării filtrului reprezentat de circulaţia pulmonară. Este o complicaţie tipică pentru tetralogia Fallot care se manifestă clinic cu tot cortegiul de simptome: hipertermie, fenomene de hipertensiune intracraniană, semne neurologice de focar. Diagnosticul se precizează prin CT cerebral (fig. 10.16.).

4. *Endocardita bacteriană* complică frecvent tetrada Fallot (a doua ca frecvenţă după DSV).

Explorări paraclinice

Radiografia toracică poate să nu aducă date sugestive pentru diagnostic. *Evidenţierea unei cardiomegalii exclude formal tetralogia Fallot.* În mod clasic, hipovascularizaţia pulmonară, concavitatea arcului mijlociu stâng, arcul aortic în dextropoziţie (20%) şi silueta cardiacă „en sabot" constituie aspectul radiologic sugestiv pentru acest diagnostic. În etapa actuală de exigenţă, radiografia cardiopulmonară aduce numai informaţii sugestive, dar nu este suficientă pentru stabilirea diagnosticului.

ECG evidenţiază HVD cu devierea la dreapta a axei electrice (unda R în derivaţiile drepte, unde S în derivaţiile stângi). Preoperator, ritmul este sinusal, dar postoperator se înregistrează relativ frecvent tahiaritmii ventriculare.

Fig. 10.15. Degete hipocratice într-un caz neoperat de tetralogie Fallot.

Fig. 10.16. CT cerebral. Tetralogie Fallot. Abcese cerebrale care s-au produs după operaţie paliativă, copil în vârstă de 6 ani.

Ecocardiografia 2D precizează leziunile anatomice, fiind metoda optimă pentru diagnostic. DSV perimembranos, dextropoziţia aortei (fig. 10.17) şi continuitatea între valva mitrală şi valvele aortice semilunare, împreună cu stenoza pulmonară (valvulară sau infundibulară), HVD şi eventual originea anormală a arterelor coronare pot fi identificate.

Cateterismul cardiac este reclamat preoperator de către unele centre de chirurgie cardiovasculară. Se notează egalizarea presiunilor între cei doi ventriculi. Presiunea în VD depinde de gradul SP. Presiunea în AP depinde şi ea de SP, fiind scăzută într-o SP strânsă.

Angiocardiografia poate evidenţia, în plus, eventuale stenoze arteriale pulmonare etajate. Pentru anomaliile de coronare sau de ramuri ale arterei pulmonare, sunt necesare angiografii selective (cea mai frecventă

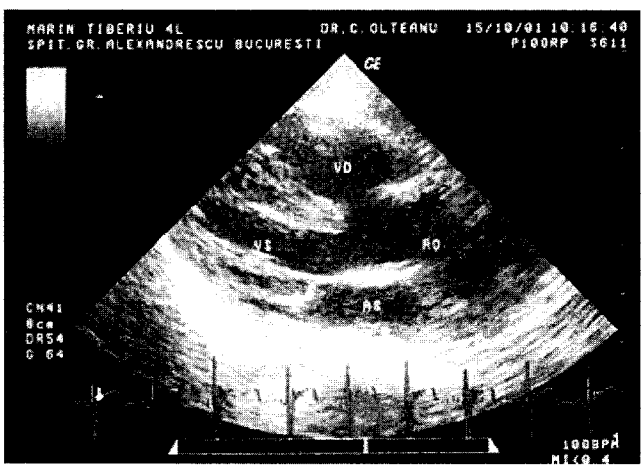


Fig. 10.17. Echo 2D. Tetralogie Fallot. Se vizualizează defectul septal interventricular cu comunicare largă ventricul stâng/ventricul drept şi poziţia anormală a aortei, „călare pe sept".

anomalie coronariană este emergenţa arterei coronare anterioare descendente din artera coronară dreaptă). Dacă se doreşte identificarea colateralelor sistemico-pulmonare, este necesară aortograma (cateterism stâng).

Anomalii hematologice. Hemoglobina şi hematocritul au valori ridicate în tetralogia Fallot, ceea ce conduce la creşterea vâscozităţii sângelui. Valoarea „normală" a hemoglobinei exprimă în fond anemie. Se asociază tulburări de coagulare, importante în special în relaţie cu actul operator. Hematocritul peste 65% constituie indicaţie de intervenţie chirurgicală.

Istoria naturală. Supravieţuirea pacientului cu tetralogie Fallot este posibilă numai sub rezerva tratamentului chirurgical. Dacă SP nu este foarte strânsă, cu preţul unei hipoxii cronice care tulbură dezvoltarea somatică şi performanţele intelectuale ale copilului, unele cazuri ajung la vârsta de şcolar şi un număr mic de cazuri neoperate atinge vârsta de adult tânăr. Riscul complicaţiilor infecţioase este relativ ridicat. O dată cu înaintarea în vârstă, hemodinamica tetralogiei Fallot se poate „ameliora" prin dezvoltarea unor anastomoze sistemico-pulmonare care îmbunătăţesc vascularizaţia precară a pulmonilor. Manifestările hematologice sunt şi ele mai importante la vârstele mai mari. Din aceste motive, operarea bolnavilor la vârste mari creşte rata accidentelor hemoragice postoperatorii şi scade probabilitatea unei dezvoltări cvasinormale a circulaţiei arteriale pulmonare, chiar dacă s-a practicat corecţie chirurgicală completă.

Tratament

Sunt vizate iniţial posibilele complicaţii preoperatorii.

1. *Crizele anoxice* constituie prin ele însele indicaţie de corecţie chirurgicală totală. În cursul crizei se recomandă flectarea membrelor inferioare ale sugarului (imitând poziţia de *squatting*). Se administrează oxigen, se poate administra morfină (0,2 mg/kg corp) i.m., cu efect inotrop negativ asupra musculaturii infundibulare.

Se mai contează pe scăderea agitaţiei şi ameliorarea hipoxiei. Propranolol 0,01 mg/kg/doză i.v. în criză (se va creşte cu precauţie până la 0,1 mg/kg/doză i.v.), urmat de administrare orală de 3-5 mg/kg/zi în scop profilactic, are efecte asemănătoare (scade spasmul infundibular prin efect inotrop negativ). Există situaţii extreme în care sistarea crizei s-a obţinut numai sub anestezie generală.

2. *Profilaxia endocarditei bacteriene,* în general acceptată, este de actualitate atât pre- cât şi postoperator.

3. *Tratamentul chirurgical.* Tehnicile paleative (Blalock-Taussing, Potts, Waterston) şi-au pierdut mult din interes în etapa actuală. Una dintre precauţiile tehnice prevede ca debitul şuntului sistemico-pulmonar care se realizează în cursul intervenţiei, cu scopul ameliorării circulaţiei pulmonare, să nu încarce în mod nedorit pulmonul. Opţiunile terapeutice actuale se îndreaptă către corecţie chirurgicală totală *per primam.* Aceasta trebuie efectuată precoce în formele grave, căci, scăzând hipoxia

cronică şi ameliorând circulaţia pulmonară, se contează şi pe creşterea pulmonilor (alveolară şi vasculară). Vârsta foarte mică (sub 1 an) constituie un important factor de risc operator. Intervenţia se efectuează optim la vârsta de 1-2 ani, cu CEC. Se corectează DSV cu patch şi se lărgeşte inelul valvei pulmonare (eventual tot cu patch de Dacron).

Postoperator se înregistrează următoarele posibile complicaţii (cele mai frecvente):

- regurgitaţie pulmonară;
- persistenţa stenozei infundibulare;
- şunt rezidual la nivelul DSV;
- epanşament pleural uni- sau bilateral (mai probabil dacă intervenţia se efectuează la vârstă mai mare);
- bloc de ramură dreaptă, mai rar bloc atrioventricular complet, care necesită pacing;
- aritmii cu ectopii ventriculare, depistate doar în 6% dintre cazurile evaluate periodic.

Procentul lor se ridică la 45% dacă se foloseşte înregistrarea Holter. Aritmiile sunt mai frecvente în cazurile operate tardiv (peste vârsta de 7 ani). Se discută dacă ritmurile ectopice sunt consecinţa intervenţiei chirurgicale sau au fost preexistente, având ca substrat un grad de fibroză ventriculară dreaptă.

D. Originea anormală a marilor vase şi a arterelor coronare

Transpoziţia completă a vaselor mari (TVM) (D-transpoziţia)

Definiţie. Malformaţie congenitală caracterizată prin originea marilor vase din ventriculi neadecvaţi: aorta se naşte din ventriculul drept şi artera pulmonară din ventriculul stâng. Conexiunea atrio-ventriculară este corectă, în schimb, conexiunea ventriculo-arterială este discordantă. Se asociază de obicei cu situs solitus şi, în general, nu există alte malformaţii concomitente. Se vorbeşte în aceste situaţii de TVM completă, totală şi necorectată.

Incidenţa. TVM reprezintă 5-7% dintre BCC, fiind întâlnită cu o incidenţă de 20-30/100.000 de naşteri. Predominenţa sexului masculin este notabilă (70%).

Anomalii anatomice. Principala anomalie este poziţia anormală a marilor artere (aorta şi artera pulmonară). Aorta emerge din ventriculul drept, fiind situată anterior şi la dreapta, emergenţa arterei pulmonare este din ventriculul stâng, fiind situată posterior şi la stânga. Termenul de transpoziţie se foloseşte pentru a sublinia raportul modificat al marilor vase faţă de septul interventricular. Se asociază anomalia de origine a arterelor coronare. DSV de toate tipurile poate fi întâlnit ca leziune asociată.

Hemodinamica. Cea mai pregnantă caracteristică este reprezentată de situaţia unică în care circulaţia sistemică şi cea pulmonară nu sunt situate în serie, ci în paralel. În condiţiile inexistenţei unui şunt care să permită amestecul de sânge, viaţa nu este posibilă. Consecinţa acestei tulburări este hipoxia cronică. Şuntul sistemic efectiv este reprezentat doar de sângele care trece din circulaţia pulmonară în circulaţia sistemică prin *foramen ovale*, DSV sau PCA şi este un şunt bidirecţional. Dacă nu există stenoză valvulară pulmonară, 78% dintre copii dezvoltă boală vasculară pulmonară (cauză multifactorială) sub vârsta de 1 an şi în 20% dintre cazuri aceasta este prezentă chiar la vârsta de 3 luni.

Simptomatologie. Cea mai frecventă cauză de cianoză cardiacă la nou-născut, TVM este evidentă clinic din prima zi de viaţă. Este vorba de obicei de un nou-născut la termen, macrosom, cu cianoză progresivă, suflu sistolic, insuficienţă respiratorie majoră (tahipnee prin PCA larg) şi insuficienţă cardiacă (cardiomegalie). Hipoxia cronică constituie un factor de risc pentru enterocolita ulcero-necrotică. Accidentele vasculare cerebrale precoce (hemipareza) sunt tipice pentru TVM, fiind determinate de tulburări de coagulare şi nu de hematocritul crescut, aşa cum se credea anterior. Se asociază şi un grad de retard mental explicat de hipoxemia cronică severă.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică poate avea aspecte foarte variate; evidenţiază de obicei cardiomegalie cu siluetă cardiacă descrisă ca „un ou în cuib", cu pedicul vascular îngust. Circulaţia pulmonară este încărcată, dacă nu există stenoză pulmonară valvulară sau dacă se asociază DSV.

ECG evidenţiază HVD, cu deviere la dreapta a axei electrice, unde Q în V_6.

Ecocardiografia 2D precizează diagnosticul, cu condiţia ca medicul care efectuează examenul să identifice corect ecografic caracteristicile fiecărui ventricul în parte. Prin echo-Doppler se evidenţiază, de asemenea, şunturile dintre circulaţia sistemică şi cea pulmonară, obligatorii pentru supravieţuirea bolnavului (fig. 10.18.).

Cateterismul cardiac demonstrează valorile sistemice ale presiunii sistolice în VD şi pătrunderea sondei din VD în aortă. Saturaţia în oxigen a sângelui din aortă este inferioară saturaţiei sângelui din artera pulmonară şi VS. În VS şi AP presiunea este 50% din valoarea presiunii sistemice, înregistrată în cordul drept. Ventriculografia stângă demonstrează originea arterei pulmonare la acest nivel.

Istoria naturală. TVM este o boală cu istoric natural scurt. Supravieţuirea este imposibilă fără intervenţie chirurgicală precoce. Evoluţia este agravată de insuficienţa cardiacă (ventriculul drept nu este pregătit din punct de vedere anatomic să facă faţă sarcinilor sistemice), de boala vasculară pulmonară progresivă, de accidentele ischemice. 90% dintre bolnavii operaţi mor înaintea vârstei de 1 an.

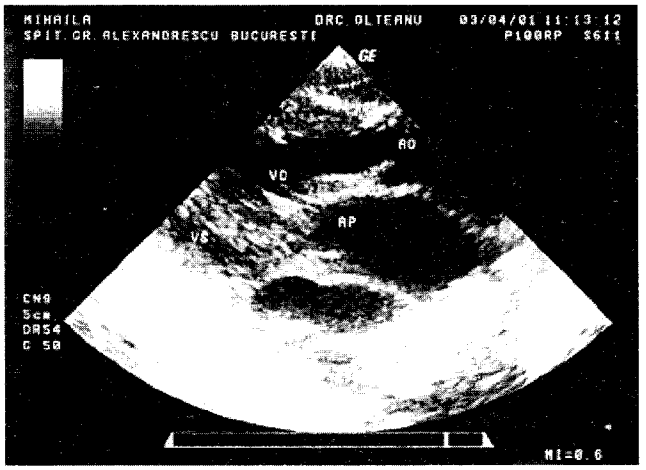


Fig. 10.18. Echo 2D. Transpoziţie de mari vase. Se evidenţiază continuitatea între ventriculul drept şi aortă precum şi relaţia directă dintre ventriculul stâng şi artera pulmonară dilatată, prin încărcarea circulaţiei pulmonare printr-un şunt între circulaţia stângă şi cea dreaptă.

Tratament. Se impune luarea unor măsuri terapeutice urgente încă din perioada de nou-născut. Se recomandă următoarele secvenţe:

1. Perfuzie cu prostaglandina E (pentru menţinerea şuntului prin PCA), tratarea acidozei metabolice.

2. Septostomie cu balon pentru asigurarea unui şunt interatrial.

3. *Tratamentul chirurgical.* Două tehnici chirurgicale au adepţi în centrele de chirurgie cardio-vasculară pediatrică şi anume:

Switch arterial şi transferul coronarelor (corecţie „anatomică"; tehnica Jatène). Intervenţia este preconizată în primele trei săptămâni (de fapt în primele 10 zile) şi constă din secţionarea marilor vase deasupra valvelor şi inversarea lor, conform concordanţei corecte ventriculo-arteriale – vasul din dreapta este ataşat ventriculului stâng şi invers. În paralel, se face transferul vaselor coronare. Rezultatele postoperatorii sunt excelente în mâna unor echipe specializate, nu apar aritmii, iar boala vasculară pulmonară este practic eradicată. Este procedura terapeutică cea mai utilizată după anul 1987.

Tehnica mai laborioasă aparţine operaţiei *Mustard* şi *Senning,* care redirecţionează sângele oxigenat spre circulaţia sistemică, realizând o *corecţie „fiziologică".* Complicaţiile postoperatorii sunt destul de frecvente; enumerăm obstrucţia venoasă sistemică (tromboza venei cave superioare la pătrunderea în AD), obstrucţia venoasă pulmonară, boala vasculară pulmonară, accidente cerebrovasculare, regurgitaţia tricuspidei, disfuncţia ventriculului sistemic (VD anatomic nu face faţă sarcinilor de ventricul sistemic), aritmii şi moarte subită. Aceste multiple accidente postoperatorii (a căror incidenţă este mai redusă în centrele cu mare experienţă) au făcut ca opţiunea curentă de reparaţie chirurgicală, după anul 1987, să fie switch-ul arterial (mortalitatea operatorie este de 5% dacă intervenţia se practică în primele trei săptămâni de viaţă şi septul ventricular este intact).

Transpoziţia corectată a vaselor mari (L-transpoziţia)

Definiţe. Malformaţie congenitală caracterizată printr-o dublă discordanţă de conexiuni şi anume discordanţă atrio-ventriculară concomitentă cu discordanţa ventriculo-arterială. 20% dintre pacienţi prezintă dextrocardie, deşi situs solitus este întâlnit în 90% dintre cazuri. Nu este vorba de o imagine în oglindă a anatomiei normale a cordului, aşa cum pare la prima vedere, ci de două discordanţe de conexiune care se corectează fiziologic una pe alta.

Prevalenţa este de 0,57% dintre BCC.

Anomalii anatomice. Circulaţia venoasă sistemică (venele cave) se varsă în atriul drept anatomic. Acesta este conectat la *valva mitrală* şi aceasta la *ventriculul stâng* morfologic, din care se naşte artera pulmonară.

Venele pulmonare se varsă în atriul stâng anatomic, care prin intermediul *valvei tricuspide* este conectat la *ventriculul drept* morfologic. Din acest ventricul se naşte aorta. Inversiunea ventriculară este „corectată" de transpoziţia vaselor mari (L-transpoziţie). Asocierea altor anomalii structurale este frecventă: DSV (60-80% dintre cazuri), obstrucţia tractului de ieşire a arterei pulmonare (30-80%), leziuni morfologice ale valvei tricuspide (care explică regurgitarea masivă de la nivelul valvei atrio-ventriculare stângi).

Hemodinamica. Dubla anomalie de conexiune a etajului atrio-ventricular şi a celui ventriculo-arterial face să nu existe tulburări hemodinamice decât în măsura generării lor de către malformaţiile asociate.

Simptomatologia variază de la total asimptomatic (descoperire întâmplătoare) la semiologie majoră generată de momentul examinării şi de hemodinamica tulburată de leziunile malformative asociate. Atrag atenţia bradicardia, cianoza (dacă fluxul sanguin pulmonar este inadecvat) sau insuficienţa cardiacă (DSV larg, tulburări de ritm). Orice „regurgitare mitrală" – de fapt regurgitare la nivelul valvei atrio-ventriculare stângi, sesizată la nou-născut, devine un semnal pentru posibila transpoziţie arterială corectată.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică poate fi normală sau se constată umbră mediastinală lărgită pe marginea stângă, reprezentând levopoziţia aortei ascendente (necaracteristică pentru transpoziţia corectată a vaselor mari).

ECG înregistrează undă P negativă în aVR. Unda Q poate fi prezentă în precordialele drepte şi absentă în precordialele stângi. Unii bolnavi au sindrom de preexcitaţie şi, respectiv, tahiaritmii supraventriculare sau bloc AV complet.

Ecocardiografia 2D permite diagnosticul, dar reprezintă o piatră de încercare pentru medicul care efectuează examenul. Trebuie început cu definirea situs-ului. În situs-ul invers, aorta se găseşte la dreapta coloanei vertebrale iar vena cavă inferioară la stânga acesteia. Discordanţa de conexiune atrio-ventriculară este sugerată de lipsa de aliniere a septurilor interatriale şi interventriculare, precum şi de diferenţele morfologice identificate sonografic, care deosebesc ventriculul stâng de cel drept (moment esenţial). În proiecţia apical-patru camere se sugerează deja anomalia de conexiune ventriculo-arterială şi transpoziţia vaselor mari, care se confirmă în explorarea în ax scurt parasternal. Aorta şi coronarele sunt situate la stânga şi anterior de bifurcaţia arterei pulmonare. Valva atrio-ventriculară stângă poate avea numeroase anomalii, inclusiv anomalia Ebstein-like. 60% dintre bolnavi asociază DSV. Folosirea ecocardiografiei transesofagiene (TEE) la adult aduce importante precizări. Cateterismul cardiac confirmă de obicei datele cunoscute ecografic.

Istoria naturală. Supravieţuirea este asigurată de corecţia fiziologică care asigură o hemodinamică normală, tulburată doar de malformaţiile asociate, care transformă purtătorii acestei leziuni în bolnavi simptomatici. Vârsta medie la punerea diagnosticului este de 12,5 ani. Blocul AV total este relativ frecvent asociat şi bradicardia accentuată impune pacing. Problema supravieţuirii de durată ţine de eterna dilemă: cât timp poate funcţiona un ventricul cu morfologie de VD dar care are sarcini de ventricul sistemic? Debitul sistolic sistemic este afectat oricum numai în efort.

Tratamentul transpoziţiei corectate se impune numai pentru rezolvarea malformaţiilor asociate. Asocierea SP impune, uneori încă din perioada neonatală, menţinerea deschisă a CA prin perfuzii cu prostaglandină E, urmată de şunt sistemico-pulmonar tip Blalock-Taussing. Asocierea DSV impune corecţia chirurgicală cu *patch* de Dacron. Operaţia este mai dificil de realizat decât într-un DSV simplu, existând risc înalt ca imediat postoperator să se instaleze bloc complet AV. Insuficienţa cardiacă poate fi agravată nu numai de DSV ci şi de regurgitaţia severă de la nivelul valvei AV stângi, greu de rezolvat la copil.

Trunchiul arterial comun (TAC)

Definiţie. Malformaţie congenitală de origine a vaselor mari de la baza cordului, caracterizată prin emergenţa unui trunchi arterial comun – vas unic – prin care se realizează golirea celor doi ventriculi. După un scurt traseu extracardiac, vasul dă naştere unor ramuri care vor prelua funcţia aortei, respectiv a arterelor pulmonare. Anomalia valvei truncale este frecvent asociată.

Incidenţa. Au fost raportate 1-4% cazuri din serii mari de BCC autopsiate.

Anomalii anatomice. În funcţie de originea ramurilor AP se descriu patru variante anatomice (Collett şi Edwards): artera pulmonară se desprinde din TAC, merge un timp paralel cu aorta, după care se desprind cele două ramuri (1); ambele AP se nasc separat din TAC (lipseşte AP comună) (2; 3); ultima variantă este, în fond, o formă de atrezie pulmonară, în care circulaţia pulmonară este preluată de arterele bronşice (4). Această ultimă variantă mai este cunoscută sub numele de *pseudotruncus arteriosus* sau *hemitruncus.*

TAC are origine biventriculară în 68-83% dintre cazuri sau se naşte doar din VD în restul cazurilor. Ambii ventriculi trimit sânge în TAC cu presiune egală (sistemică). Asocierea altor anomalii morfologice este frecventă: DSV larg, anomaliile arcului aortic şi ale arterelor coronare, malformaţia valvei truncale.

Hemodinamica. Ambii ventriculi lucrează cu acelaşi regim de presiune; presiunile egale au valori sistemice. Sângele este ejectat cu presiune în TAC şi pătrunde cu aceste valori sistemice în ramurile arterei pulmonare, care emerg direct din trunchi. Se realizează hiperperfuzie pulmonară şi hipertensiune pulmonară de debit. Circulaţia pulmonară precoce şi sever suprasolicitată răspunde prin apariţia rapidă a bolii vasculare obstructive pulmonare, care are tendinţa să limiteze debitul pulmonar, dar favorizează cianoza. Insuficienţa cardiacă complică precoce TAC.

Simptomatologia variază în funcţie de tipul defectelor asociate. Cel mai des se notează flux pulmonar crescut şi regurgitaţie masivă prin valva truncală anormală. Acestea condiţionează insuficienţa cardiacă precoce şi cianoza. De obicei, nou-născutul are circulaţie pulmonară pletorică, manifestată prin dispnee, tahipnee, infecţii respiratorii recurente, dezvoltare somatică foarte deficitară. Precordium hiperdinamic este sesizat la examenul obiectiv şi un suflu sistolic de ejecţie este audibil pe marginea stângă a sternului. În formele clinice ale copilului mare se pot sesiza semnele bolii vasculare pulmonare obstructive, care asociază cianoză progresivă, degete hipocratice, policitemie.

Examene paraclinice

Radiografia toracică evidenţiază la nou-născut cardiomegalie şi încărcarea vasculară a circulaţiei pulmonare. Arcul aortic la dreapta este sugestiv pentru TAC.

ECG poate fi normală sau evidenţiază HVD în formele cu flux pulmonar crescut.

Ecocardiografia 2D vizualizează TAC şi emergenţa variată a AP. Coexistenţa DSV impune diagnosticul diferenţial cu tetralogia Fallot sau cu atrezia pulmonară asociată cu DSV. TAC este identificat prin ecocardiografie fetală.

Echo Doppler evidenţiază incompetenţa valvei truncale.

Cateterismul şi angiografia devin necesare pentru măsurarea oxigenării în diferitele segmente vasculare sau cardiace, precizarea valoarii presiunii în AP şi capilarele

pulmonare (care trebuie să rămână sub 8 u/m^2 pentru a nu constitui o contraindicaţie pentru intervenţia chirurgicală) şi pentru vizualizarea arterelor coronare.

Istoria naturală. TAC este o BCC cu istoric scurt, media duratei de supravieţuire fiind de 5 săptămâni. Doar 18% dintre copiii neoperaţi ating vârsta de 1 an. Apariţia bolii vasculare obstructive pulmonare poate întârzia apariţia decesului. Cea mai frecventă cauză de deces este insuficienţa cardiacă ireductibilă.

Tratament. Insuficienţa cardiacă precoce se tratează digitalo-diuretic. Intervenţia chirurgicală este singura soluţie pentru supravieţuire. Trebuie efectuată precoce (între vârsta de 6 săptămâni – 6 luni) când mortalitatea operatorie este mai mică decât în intervenţiile efectuate în al doilea semestru de viaţă. Precocitatea operaţiei este impusă de dificultatea de a tolera tulburările grave hemodinamice, precum şi de vârsta mică la care se instalează hipertensiunea arterială pulmonară fixă. *Banding*-ul arterei pulmonare, deşi recomandat, are din ce în ce mai puţini partizani. Intervenţia chirurgicală corectivă (tehnica Rastelli) realizează un conduct care restabileşte o legătură directă între VD şi AP, ale cărei ramuri sunt detaşate din TAC. Conductul poate fi din Goretex sau homografă din aortă. DSV se repară cu *patch* prostetic. Probleme tehnice pune valva truncală anormală, care necesită valvuloplastie deoarece, deocamdată, nu sunt disponibile valve prostetice pentru vârstele mici. Conductul trebuie înlocuit pe măsură ce copilul creşte.

Originea anormală a arterelor coronare

Incidenţa reală a anomaliilor de origine a arterelor coronare a putut fi intuită abia recent, pe măsură ce s-a extins coronarografia la adult. Este indubitabil că prevalenţa reală nu este cunoscută, deoarece cazurile fără manifestări clinice rămân necunoscute. În afara anomaliilor de origine a arterelor coronare care însoţesc malformaţiile congenitale de cord (care au fost deja amintite), cum sunt cele din tetralogia Fallot, trunchiul arterial comun, transpoziţia marilor vase (completă sau corectată), există numeroase variante întâlnite pe cord structural normal. Se vorbeşte despre originea anormală a ambelor artere coronare (foarte rar), anomalia de origine a arterei coronare stângi (reprezintă 90% dintre aceste anomalii), anomalii ale ramurilor arterei coronare stângi şi anomalia izolată a arterei coronare drepte (asimptomatică). Anomaliile coronare care însoţesc BCC sunt de extremă importanţă pentru chirurg, iar *switch*-ul arterial reprezintă un moment esenţial al timpilor operatori în reimplantarea arterelor coronare. În cele ce urmează ne vom referi la forma cea mai comună şi anume *originea arterei coronare stângi din artera pulmonară.*

Incidenţă. 0,5% din BCC, prevalenţa fiind 1/30.000 naşteri.

Hemodinamica. Principala consecinţă este un regim de oxigenare scăzută a miocardului VS, ceea ce are ca efect hipertrofia peretelui ventricular, procese ischemice circumscrise de tip infarct, procese de fibroză şi, în sfârşit, insuficienţă ventriculară stângă. Hipertrofia parietală stângă agravează deficitul şi se creează un cerc vicios privind gradul de ischemie miocardică. Suferinţa miocardică se ameliorează parţial, pe măsură ce se dezvoltă circulaţia colaterală.

Simptomatologie. Există, de obicei, o perioadă de latenţă de 1-3 luni între momentul naşterii şi debutul clinic al manifestărilor legate de ischemia miocardică. Semnele cardinale sunt reprezentate de cardiomegalie şi fenomene de insuficienţă ventriculară stângă. În tabloul clinic clasic se descriu „crize" de agitaţie, însoţite de paloare, transpiraţii, în care sugarul se manifestă diferit decât în agitaţia produsă de „colici" şi despre care se crede că ar reprezenta echivalenţele unei crize de angor.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie izolată.

ECG poate avea un aspect considerat evasipatognomonic şi anume un traseu sugestiv de infarct antero-lateral, cu unde Q în precordialele stângi, supradenivelarea segmentului ST şi unda T inversată. Nu în toate cazurile există însă semne de ischemie miocardică pe ECG, ceea ce îngreunează mult suspiciunea de diagnostic.

Ecocardiografia 2D poate evidenţia, în anumite situaţii, originea arterei coronare stângi din AP ca şi dilataţia VS, insuficienţa mitrală prin dilatarea inelului valvular AV. Se consideră chiar că regurgitaţia mitrală severă la sugar (echo Doppler) trebuie să trezească suspiciunea de anomalie de origine a arterei coronare. Perfuzia cu Thaliu 201 obiectivează o zonă mai mică de fixare a substanţei pe suprafaţa ischemică.

Examenul cheie este reprezentat de aortografie, cu care ocazie se obţine opacifierea arterei coronare drepte, anastomozele dintre coronarele drepte şi stângi şi retrograd AP. Se identifică astfel sistemul de anastomoze dintre cele două coronare cu origini diferite, care este cu atât mai manifest cu cât vârsta copilului este mai mare.

Istoria naturală depinde de ritmul în care se realizează anastomozele. Anomalia de origine a arterei coronare stângi poate rămâne nediagnosticată dacă nu se folosesc tehnici invazive de diagnostic în orice cardiomegalie din etiologia căreia s-au exclus BCC sau inflamaţia miocardică. ECG nu este totdeauna sugestivă pentru ischemia miocardică, aşa cum se sublinia în cărţile clasice. Există mare risc de moarte subită sau de insuficienţă cardiacă în primele 6 luni de viaţă, risc care scade uşor după această vârstă. Orice cardiomegalie de etiologie „neprecizată" la copil va fi cercetată minuţios pentru excluderea acestei malformaţii.

Tratamentul este chirurgical, deşi iniţierea tratamentului digitalo-diuretic plus vasodilatatoare (Captopril) are în vedere nu numai ameliorarea irigării miocardului, ci şi favorizarea dezvoltării anastomozelor. Referitor la momentul optim operator se dispută două atitudini. În

unele centre se preconizează efectuarea reimplantării de coronară stângă la aortă *imediat* ce s-a pus diagnosticul, cu atât mai mult cu cât, pentru cei care efectuează *switch*-ul arterial, procedura este deja însuşită şi nu se pun probleme de tehnică chirurgicală. În alte centre se preferă temporizarea intervenţiei până spre vârsta de 1 an sau peste această vârstă, când reimplantarea coronarei este urmată mai rar de stenozarea ostium-ului. Perioada de „aşteptare" este însă grevată de riscuri şi se consideră că supravieţuiesc doar cei cu forme „mai uşoare", respectiv cei care au reuşit să dezvolte suficiente colaterale.

E. Anomalia de întoarcere venoasă pulmonară

Definiţie. Grup de malformaţii vasculare, foarte heterogen clinic, caracterizat prin conexiunea anormală a celor patru vene pulmonare, care nu mai are loc la nivelul atriului stâng, ci într-un alt colector venos. Locul conexiunii poate fi asociat cu obstrucţie, având drept consecinţă acumularea de sânge în amonte de locul de vărsare. În formele parţiale, simptomatologia clinică se suprapune celei din DSA. Formele totale (complete) se întovărăşesc de un şunt dreapta-stânga (obligatoriu).

Anomalia parţială de întoarcere venoasă pulmonară

Definiţie. Malformaţie vasculară venoasă cu un spectru anatomic foarte heterogen, caracterizată prin conexiunea uneia sau a ambelor vene pulmonare drepte la un alt colector venos decât AS, colector care poate fi una dintre cele două vene sistemice mari (vena cavă superioară, vena cavă inferioară), vena nenumită stângă sau AD.

Incidenţă. Reprezintă 0,6-0,7% dintre BCC. Coincidenţa cu sindroame genetice (Turner, Noonan, tulburări de izomerism sau anomalii ale splinei) a fost semnalată relativ frecvent. Prezenţa DSA nu este obligatorie.

Variante anatomice. Cele mai comune sunt următoarele:

- una din venele pulmonare drepte se varsă în vena cavă superioară iar cealaltă în AD (1);
- venele pulmonare stângi se varsă în vena nenumită stângă (2);
- venele pulmonare drepte se varsă în vena cavă inferioară, în vecinătatea diafragmei (3).

Această ultimă variantă are caracteristici particulare ce au fost reunite într-o entitate cunoscută sub numele de *„sindrom scimitar"*, care asociază hipoplazia plămânului drept şi a arterei pulmonare drepte cu dextrocardie, comunicare stânga-dreapta (DSA, DSV, PCA) şi conexiune venoasă anormală.

Hemodinamica. Conexiunea anormală a unei singure vene pulmonare drepte asociată cu sept intact nu are nici o consecinţă hemodinamică. Dacă ambele vene pulmonare drepte au conexiuni anormale, se realizează încărcare vasculară pulmonară, comparabilă cu cea a unui DSA sau a altui şunt stânga-dreapta cu debit mediu. Septurile intacte condiţionează volumul fluxului pulmonar de complianţa atriului drept.

Simptomatologia. De obicei total asimptomatică în prima copilărie sau manifestată doar prin moderată dispnee (flux sanguin pulmonar crescut), boala poate deveni clinic evidentă în a III-a – a IV-a decadă de viaţă, când se instalează boala vasculară obstructivă pulmonară ce agravează condiţiile hemodinamice.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică poate să nu prezinte modificări sau acestea să fie comune cu ale unui DSA (hipertrofia VD, flux pulmonar crescut). Sindromul *scimitar* (scimitar = paloş, iatagan în limba engleză) îşi datorează numele aspectului radiologic particular pe care îl realizează. Astfel, se pot identifica hipoplazie pulmonară dreaptă, dextrocardie şi o opacitate vasculară evidentă în câmpul pulmonar drept inferior, cu aspect curb, cu concavitatea spre cord, opacitate comparată cu silueta unui iatagan (de aici numele acestui sindrom). Este imaginea colectorului venos al venelor pulmonare drepte în conexiune anormală cu vena cavă inferioară, în dreptul diafragmei.

Celelalte variante anatomice realizează de asemenea aspecte radiologice neobişnuite, şi anume: dilatarea venei cave superioare drepte la locul de conexiune cu vena pulmonară dreaptă se exprimă radiologic printr-o opacitate care coafează atriul drept, iar conexiunea venei pulmonare stângi cu vena nenumită stângă realizează o imagine asemănătoare, situată supracardiac, pe marginea stângă a mediastinului.

ECG. Se remarcă modificări asemănătoare cu DSA sau traseul este normal, mai ales dacă nu există comunicare interatrială.

Ecocardiografia 2D vizualizează pătrunderea venelor pulmonare drepte în structuri ataşate circulaţiei pulmonare. Prezenţa DSA explică semnele de supraîncărcare ventriculară dreaptă. Conectarea venelor pulmonare drepte la AD poate fi vizualizată în secţiunea patru camere apicală. Adesea, este necesar să se recurgă la alte tehnici de diagnostic neinvaziv, cum sunt tomografia computerizată (CT) sau rezonanţa magnetică (MRI). CT spiral sau imaginile tridimensionale cu aparatură foarte sofisticată uşurează stabilirea diagnosticului.

Cateterismul cardiac nu este necesar de obicei, dar este util pentru identificarea unor anomalii asociate (sindromul *scimitar*, de exemplu). Angiografia defineşte clar sediul exact al conexiunii anormale.

Istoria naturală. În formele obişnuite, evoluţia este comparabilă cu a unui DSA necomplicat.

Tratamentul. Este chirurgical. Formele parţiale, cu conexiunea anormală a unei singure vene pulmonare

drepte şi sept interatrial intact sunt bine tolerate şi nu necesită intervenţie. Postoperator, pacienţii cu flux pulmonar crescut cunosc o îmbunătăţire remarcabilă a simptomatologiei, dacă intervenţia a fost efectuată înaintea apariţiei bolii vasculare obstructive pulmonare.

Anomalia totală de întoarcere venoasă pulmonară

Definiţie. Malformaţie vasculară caracterizată prin conexiunea anormală a celor patru vene pulmonare, care nu se mai varsă în atriul stâng ci în alte colectoare venoase (atriul drept sau venele sistemice). Existenţa unei comunicări interatriale cu un şunt dreapta-stânga este obligatorie pentru supravieţuire.

Incidenţă. Statisticile comunică date variate privind prevalenţa bolii. S-au semnalat 2-4 cazuri la 1.000 de autopsii efectuate unor bolnavi cu boli congenitale cardiovasculare. Malformaţie rară, este asociată în 30% dintre cazuri cu TAC, TVM sau tulburări de izomerism.

Anomalii anatomice. Extrema varietate a conexiunilor anormale face clasificarea sindromului extrem de dificilă. O subclasificare simplă disociază formele obstructive de cele neobstructive (Smith), în funcţie de calitatea fluxului venos în momentul conexiunii. În alte clasificări, se vorbeşte despre un tip supracardiac (I), cardiac (II) sau infracardiac (III), în funcţie de „etajul" la care se realizează conexiunea anormală a venelor pulmonare unite într-un conduct venos unic.

Cea mai comună variantă anatomică este reprezentată de conexiunea trunchiului venos comun (denumită de unii autori vena verticală anormală) în vena nenumită stângă, proximal de originea venei subclaviculare stângi şi a venei jugulare stângi. Tot acest flux venos se varsă apoi în vena cavă superioară, alcătuind tipul „supracardiac" al acestei conexiuni anormale. În ordinea frecvenţei, calea venoasă anormală comună se deschide în sinusul coronar (după un traseu intrapericardic) şi de acolo este drenată în atriul drept, conturând tipul „cardiac". Pentru a exemplifica tipul de conexiune „infracardiac", amintim eventualitatea în care colectorul venos comun este drenat în sistemul venos ombilico-vitelin (cu care are origine comună în timpul vieţii embrionare). Trunchiul venos comun are un traiect descendent, anterior de esofag, pe care îl însoţeşte traversând hiatusul esofagian, iar după ce a străbătut diafragmul, se varsă în vena portă la locul de întâlnire a celor două vene: splenică şi mezenterică superioară.

Hemodinamica. Este în mod esenţial influenţată de coexistenţa unei obstrucţii la locul de vărsare a colectorului venos anormal (care prezintă în acest caz modificări histologice: hipertrofia mediei şi a adventicei venei). Circulaţia sistemică primeşte sânge din circulaţia pulmonară printr-un şunt obligatoriu dreapta-stânga, care trebuie să fie suficient de larg şi situat, de obicei, la nivel interatrial.

Scăderea rezistenţei vasculare pulmonare imediat postnatal creşte complianţa circulaţiei de la acest nivel şi volumul de sânge din mica circulaţie ajunge să depăşească de 3-5 ori volumul sângelui sistemic. Saturarea în oxigen a sângelui din atriul drept este de 90%, egală cu a celei sistemice, datorită existenţei DSA.

Suprasolicitarea volumetrică a circulaţiei drepte are drept consecinţă dilatarea şi hipertrofia VD, urmate eventual de decompensare cardiacă, iar creşterea presiunii în AP conduce la boală vasculară pulmonară obstructivă cu debut precoce. Asocierea unei forme obstructive de conexiune anormală precipită debutul precoce al modificărilor vasculare pulmonare.

Simptomatologia. Deşi aparent normal imediat după naştere, tabloul clinic se modifică. Dificultăţile mari de alimentaţie şi, deci, de progres ponderal, tahipneea marcată, decompensarea cardiacă precoce care adaugă cianoza sunt semnele cele mai comune. Suflul poate lipsi. Cianoza este precoce, vizibilă în formele obstructive subdiafragmatice.

Explorări paraclinice

Radiografia toracică evidenţiază de obicei dilatarea camerelor drepte, precum şi încărcarea vasculară pulmonară. Descrierea devenită clasică a unei opacităţi mediastinale comparată cu cifra „8" sau cu desenul schematic al unui „om de zapadă" este sugestivă pentru formele „supracardiace", atunci când colectorul venos comun are conexiune cu vena nenumită stângă. Cele două „umbre" cu convexitatea spre peretele toracic, care „lărgesc" opacitatea mediastinului superior, sunt realizate de vena cavă superioară (în dreapta) şi de vena verticală anormală + vena nenumită stângă (în stânga).

ECG poate înregistra unde P înalte, ca în orice HAD.

Ecocardiografia 2D nu vizualizează nici o venă pulmonară conectată la atriul stâng, dar există semne de supraîncărcare VD şi DSA.

Ecocardiografia Doppler. Este posibil să fie obiectivat un flux venos de mare velocitate, dovada unei obstrucţii venoase la locul de vărsare a colectorului venos. Direcţia şuntului se precizează prin echo Doppler-color, dar identificarea corectă a anomaliilor presupune CT spiral, CT tridimensional sau MRI (dintre mijloacele neinvazive de diagnostic).

Cateterismul cardiac demonstrează o saturaţie crescută de oxigen la nivelul cordului drept (consecinţa logică a conexiunii venoase pulmonare aberante), ca şi presiuni egale ale circulaţiei pulmonare şi sistemice, dovedind absenţa unei componente obstructive.

Istorie naturală. Malformaţie vasculară rară, extrem de greu tolerată, conduce la mortalitate de 80% în primul an de viaţă, dintre care 50% se înregistrează în primele trei luni. Supravieţuirea mai lungă este posibilă dacă nu există leziuni obstructive şi se obţine comunicare suficient de largă la nivel interatrial. Gradul de încărcare a circulaţiei pulmonare condiţionează apariţia bolii obstructive pulmonare, care agravează mult prognosticul.

Tratamentul este chirurgical şi trebuie efectuat înaintea vârstei de 1 an, dar stabilizarea hemodinamică a bolnavului este greu de realizat. Se practică septostomie cu balon preoperator, după care se încearcă efectuarea unei anastomoze între trunchiul venos colector comun şi atriul stâng. Chiar în centrele cu mare experienţă în chirurgie cardiovasculară pediatrică, mortalitatea operatorie este de 30%.

Modalităţi evolutive precoce în cordul congenital operat la copil

Creşterea numărului de cazuri de copii cu cord congenital care sunt supuşi intervenţiei chirurgicale, utilizându-se circulaţia extracorporeală (CEC), impune informarea medicilor pediatri practicieni asupra unor posibile modalităţi evolutive postoperatorii. Aceste cunoştinţe trebuie să treacă din domeniul circumscris al secţiei de reanimare şi terapie intensivă postoperatorie în rândul tuturor celor care asistă sănătatea copilului.

Evaluarea postoperatorie ideală a copilului cu boală congenitală de cord presupune cunoaşterea leziunii anatomice complete (date clinice, ecografice şi de cateterism), a consecinţelor defectului anatomic asupra funcţiei celorlalte organe şi sisteme (funcţia ventriculului stâng, valoarea presiunii arteriale pulmonare, oxigenarea, deficitul staturoponderal), regimul de anestezie şi durata opririi circulaţiei (majoritatea complicaţiilor postoperatorii sunt în directă relaţie cu acest timp), detalii privind intervenţia, potenţiale defecte reziduale (şunt rezidual sau defecte anatomice cunoscute numai în momentul intervenţiei şi rămase nerezolvate chirurgical etc). Urmărirea postoperatorie necesită o echipă în care chirurgul cardiovascular, ATI-stul şi pediatrul conlucrează armonios.

Scăderea funcţiei ventriculului stâng constatată postoperator nu este în mod obligatoriu consecinţa CEC ci ea poate fi anticipată preoperator, identificată şi asistată. Părerea generală, izvorâtă din experienţa clinică pe loturi mari de copii, este aceea că insuficienţa cardiacă postoperatorie este mai frecvent cauzată de leziuni anatomice reziduale decât de efectul intervenţiei chirurgicale şi al CEC (*post pump syndrome*).

Toate organele şi sistemele pot fi afectate de oprirea circulaţiei şi preluarea acestei sarcini de către „pompă". Iată enumerarea neexhaustivă a acestor posibile complicaţii.

Complicaţii posibile ale circulaţiei extracorporeale

1. SISTEM NERVOS:
   - sechele neurologice;
   - convulsii (4-25%).
2. APARAT CARDIO-VASCULAR:
   - sindrom de debit cardiac scăzut (*low output syndrome, post pump syndrome*);
   - sindrom post-pericardotomie;
   - tulburări tromboembolice;
   - tulburări de ritm:
     - aritmii atriale tranzitorii;
     - aritmii joncţionale;
     - disfuncţia nodului sinusal.
3. APARAT RESPIRATOR:
   - paralizie de diafragm;
   - creşterea rezistenţei pulmonare la flux;
   - stridor post-extubaţic;
   - edem pulmonar acut;
   - epanşament pleural (după chirurgia reparatorie care presupune ventriculotomie dreaptă).
4. APARAT RENAL:
   - insuficienţa renală acută (> 180 minute by-pass);
   - necroză tubulară renală.
5. APARAT DIGESTIV:
   - ulcer hemoragic;
   - enterocolita ulceronecrotică (chirurgia neonatală).
6. INFECŢII:
   - febra neinfecţioasă (6 zile);
   - sepsis postoperator;
   - endocardita bacteriană;
   - mediastinita.
7. TESTE INFLAMATORII POZITIVE (fără infecţie concomitentă identificată) asociate sau nu cu epanşament pleuro-pericardic.

Riscul neurologic. Afectarea sistemului nervos la un copil cu cord congenital operat nu este obligatoriu urmare a intervenţiei chirurgicale, ci doar consecinţa unor anomalii anterioare (care necesită o inventariere complexă preoperatorie). Ele se pot datora unor complicaţii legate de boala congenitală însăşi, cum ar fi embolia paradoxală, efectul cianozei cronice, abcesul cerebral etc. Se recunoaşte însă şi existenţa unor complicaţii neurologice legate direct de durata opririi circulaţiei. Într-un studiu recent (1995) efectuat pe 161 sugari şi copii operaţi cu CEC, s-a constatat că disfuncţiile cognitive şi neurologice secundare intervenţiei chirurgicale nu se înregistrează decât dacă oprirea circulaţiei a depăşit 50 de minute. Într-o altă statistică care se referă numai la sugari (100 de intervenţii chirurgicale consecutive), incidenţa generală a convulsiilor a fost de 15% (excluzându-se infecţiile sistemului nervos sau anomaliile metabolice). Tulburări motorii de tip hiperkinetic sau dischinezii orofaciale au fost înregistrate la 11% dintre sugari. Unii bolnavi au prezentat tulburări coreiforme (11%). Hipotonia s-a semnalat la 68% dintre sugari la sfârşitul primei săptămâni după operaţie, în relaţie directă cu gradul de hipotermie. 7% dintre sugari au avut sindrom piramidal unilateral, care nu a putut fi corelat cu nici una dintre variabile. Ecografia transfontanelară preoperatorie sau chiar CT cerebral sunt absolut necesare pentru evaluarea anomaliilor sistemului nervos anterioare intervenţiei chirurgicale. Postoperator, cele mai

frecvente modificări ecocardiografice includ creşterea volumului ventriculilor cerebrali, hemoragii focale sau zone de infarct cerebral. Sunt destul de puţine studii care au evaluat prospectiv disfuncţia neurologică la sugarul cu cord operat, după o corectă evaluare preoperatorie. Cea mai probabilă relaţie este cea legată de durata de peste 60 minute a hipotermiei. Se admit următoarele cauze care să explice simptomatologia neurocognitivă postoperatorie la sugar şi copil: ischemie şi hemoragii focale (cea mai comună patogenie), embolii cerebrale (în perioada de redistribuţie a circulaţiei de către pompă), vasoconstricţie cerebrală (după hipoxie, hipotensiune şi oprirea circulaţiei). Pentru sugarii cu boli congenitale cianogene sunt posibile leziuni ale ganglionilor bazali chiar postoperator, dar un studiu publicat în 1998 sugerează un prognostic funcţional rezervat pentru coreoatetoza postoperatorie, produsă de injuria hipoxic-ischemică, prin tulburări de distribuţie a fluxului sanguin cerebral.

Riscul de scădere a debitului cardiac (*low cardiac output states, postpump syndrome*) este recunoscut ca modalitate de evoluţie postoperatorie precoce. Acesta este atribuit preponderent leziunilor anatomice reziduale, necunoscute preoperator sau necorectate total intraoperator, şi mai puţin ventriculotomiei propriu-zise, sau efectului ischemiei miocardice după clamparea aortei sau hipotermiei. Evaluarea scăderii funcţiei cardiace presupune monitorizarea tensiunii arteriale (tendinţă la scădere), a debitului urinar (tendinţa la scădere) şi a ineficienţei perfuziei tisulare (scăderea temperaturii membrelor, apariţia acidozei metabolice). Aportul ecocardiografiei în măsurarea performanţei ventriculului stâng, FE şi contractilităţii poate fi esenţial. Se exclude, de asemenea, prezenţa epanşamentului pericardic, care poate fi sesizat foarte precoce. Se va ţine seama de faptul că FE este dependentă de postsarcină iar FS de presarcină.

Una dintre cele mai tipice situaţii se referă la copilul operat pentru tetralogie Fallot, care suferă o ventriculotomie dreaptă pe un ventricul drept hipertrofiat şi compliant şi care, postoperator, primeşte un volum sanguin mare, amplificat de posibila insuficienţă valvulară pulmonară. Unii cercetători recomandă să se păstreze în aceste cazuri *foramen ovale* persistent, prin care să fie posibil un şunt rezidual dreapta-stânga care, deşi poate întreţine o cianoză reziduală, permite menţinerea unui debit ventricular stâng apropiat de valori optime. În caz contrar, disfuncţia ventriculului drept poate compromite umplerea ventriculului stâng, cu scăderea consecutivă a debitului cardiac. Acest concept este aplicabil copilului de vârstă mare, supus intervenţiei corectoare pentru tetralogie Fallot mai tardiv (situaţie relativ frecvent întâlnită în ţara noastră). Imediat postoperator, suportul farmacologic al disfuncţiei ventriculare este reprezentat de dopamină şi dobutamină. Dopamina este indicată în cazurile cu debit cardiac scăzut, hipotensiune arterială medie şi scăderea perfuziei renale. Dozele pediatrice recomandate postoperator sunt de 15 μg/kg/minut. Dobutamina, o amină simpaticomimetică sintetică, este un agonist β1 receptor, cu acţiune neglijabilă pe circulaţia periferică. Este recomandată în tratamentul disfuncţiei miocardice, fără hipotensiune arterială asociată. Acţiunea inotrop pozitivă se realizează fără scăderea activităţii cronotropice şi fără potenţial aritmogen. Pentru sugar şi copil doza recomandată este de 2,5 μg/kg/minut, dar efectul tahicardizant îi limitează utilizarea la copilul operat.

Atenţia intensiviştilor este îndreptată către inhibitorii de fosfodiesterază, de tip Milrinone, agent inotrop pozitiv neglicozidic şi nonsimpatomimetic, care îşi exercită efectul prin creşterea cantităţii de c-AMP în miocard, independent de receptori. Se notează şi un efect vasodilatator asociat. Doza de încărcare este de 3-4,5 mg/kg sau o perfuzie continuă cu o doză de 5-15 μg/kg/minut. Efectul principal constă din creşterea indicelui cardiac (prin efect inotrop pozitiv). Este un medicament de a doua opţiune, după dobutamină, în tratamentul disfuncţiei ventriculului stâng survenită postoperator. Pentru perioada ulterioară, derivaţii de digoxină pot fi utilizaţi cu succes (Lanoxin 0,01-0,02 mg/kg/zi). Medicul pediatru cardiolog nu va pierde din vedere riscul crescut de toxicitate a preparatelor digitalice asupra miocardului supus recent traumei operatorii.

Dintre agenţii farmacologici care reduc postsarcina, cea mai mare experienţă din ţara noastră s-a obţinut cu captopril, 3 mg/kg/zi. Medicamentele β blocante (Propanolol), deşi au un efect antihipertensiv remarcabil, vor fi utilizate doar cu rezerve la copilul cu cord operat, datorită efectului lor inotrop negativ. Obişnuit, se asociază digoxin + captopril ± furosemid, în stările postoperatorii cu debit cardiac scăzut.

Tulburările de ritm postoperatorii pot fi minore (disfuncţii ale sinusului atrial) dar uneori impun pacing temporar (evaluarea pentru această măsură terapeutică se face de obicei în zilele 7-10). Blocul major de ramură dreaptă este o constantă a tuturor copiilor operaţi pe cord deschis. Uneori, se remarcă pierderea sincroniei atrioventriculare şi tahicardie joncţională ectopică, care poate fi greu tolerată hemodinamic şi este citată necesitatea unei cardioversii externe în unele situaţii clinice. Dacă nu există impact hemodinamic, cea mai bună atitudine este expectativa. Frecvent, aceste tulburări de ritm au caracter autolimitat.

Sindromul postpericardotomie a fost descris după primele intervenţii chirurgicale pentru stenoza mitrală (1952) şi s-a crezut atunci că reprezintă reşuta reumatismului articular acut. Au fost emise multiple teorii privind etiopatogenia sindromului, de la posibila infecţie virală, chiar bacteriană, până la efectul delator al sângelui aflat la nivelul sacului pericardic. Teoria unei patogenii autoimune este acceptată de un număr mare de autori. Se

aduce ca argument observaţia că sindromul postpericardotomie apare mai frecvent la copilul mare şi adolescent şi mult mai rar la sugar şi copilul mic. Tabloul clinic este foarte variabil, de la asimptomatic (descoperire ecocardiografică), la semne de tamponadă (fig. 10.19.). Febra şi reactanţii de fază acută însoţesc inconstant epanşamentul pericardic. Modificările ECG sunt nespecifice. Majoritatea autorilor vorbesc de caracterul autolimitant al sindromului postpericardotomie, dar practica clinică aduce în discuţie şi necesitatea tratamentului (derivate de aspirină, antiinflamatoare nesteroidiene, prednison 2 mg/kg în prima săptămână, cu scăderea progresivă a dozei în următoarele 2-3 săptămâni). Tamponada cardiacă poate impune drenaj pericardic (10-20 cm^3/kg) sau chiar pericardectomie. Sedarea copilului mic este obligatorie în timpul manevrei de drenaj.

În cadrul aceleiaşi entităţi, denumită generic sindrom postpericardotomie, epanşamentul pericardic poate fi asociat şi cu epanşament pleural, uni- sau bilateral. La rândul său, acesta din urmă se poate dezvolta cu sau fără epanşament pericardic concomitent (fig. 10.20.). S-au raportat cazuri de epanşament pleural de volum remarcabil şi cu durata de peste 45 zile postoperator care a necesitat drenaj repetat şi corticoterapie (fig. 10.21.). În experienţa personală, epanşamentul pleural a fost întâlnit doar la copiii cu tetralogie/pentalogie Fallot, operaţi după vârsta de 4 ani.

Toate aparatele şi sistemele pot suferi după actul chirurgical şi CEC.

Chilotorax-ul. Chilotorax-ul la copil este, cel mai frecvent, o complicaţie a tratamentului chirurgical al bolilor congenitale de cord, dar poate surveni după orice procedură chirurgicală toracică, traumatisme neiatrogene, infiltraţie malignă sau chiar spontan. Drenarea repetată a chilotoraxului conduce la pierderi enorme de proteine, imunoglobuline şi limfocite, putând conduce chiar la periclitarea vieţii copilului. Tratamentul acestor pacienţi este în plină dezbatere, dar se preferă tratamentul conservator, cu dietă elementală şi alimentaţie parenterală, care par mai eficiente decât o nouă procedură chirurgicală, cum ar fi ligatura canalului toracic, pleurodesis, şunt pleuro-peritoneal.

Tratamentul chirurgical al bolilor congenitale de cord se poate solda cu secţionarea canalului toracic (şunt Blalock, corecţia coarctaţiei de aortă sau persistenţa canalului arterial), dar se admite că aceasta este o complicaţie posibilă a oricărui tip de intervenţie chirurgicală pe cord deschis. Durata medie între intervenţia chirurgicală şi apariţia chilotoraxului este de 7 zile (cu limite 1-25 de zile). O a doua cauză de chilotorax este reprezentată de creşterea presiunii în vena cavă superioară sau obstrucţia mecanică a venei cave superioare. Dacă în cursul procedurii intervine un astfel de eveniment, apariţia chilotoraxului este de aşteptat după minimum 2 săptămâni. Pentru apariţia chilotoraxului,

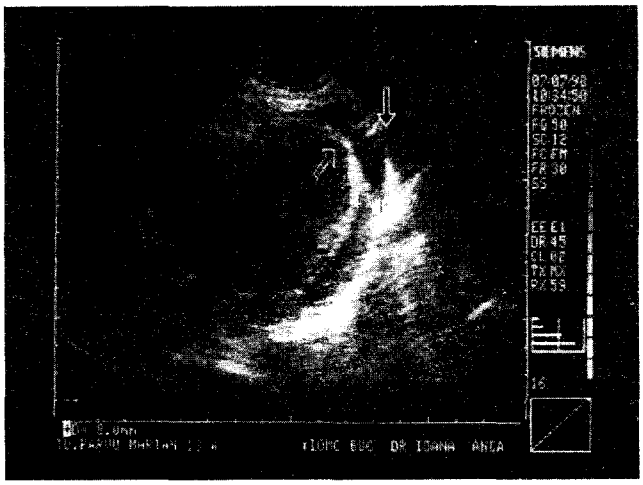


Fig. 10.19. Echo 2D. Epanşament pericardic în cadrul unui sindrom postpericardotomie într-un caz operat de stenoză pulmonară valvulară şi DSV.

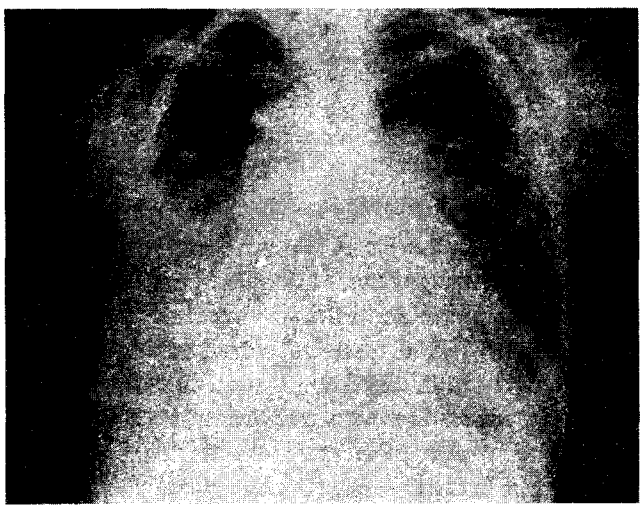


Fig. 10.20. Epanşament pleural de mare cavitate dreaptă postoperator, într-un caz de tetralogie Fallot operat la vârsta de 6 ani.

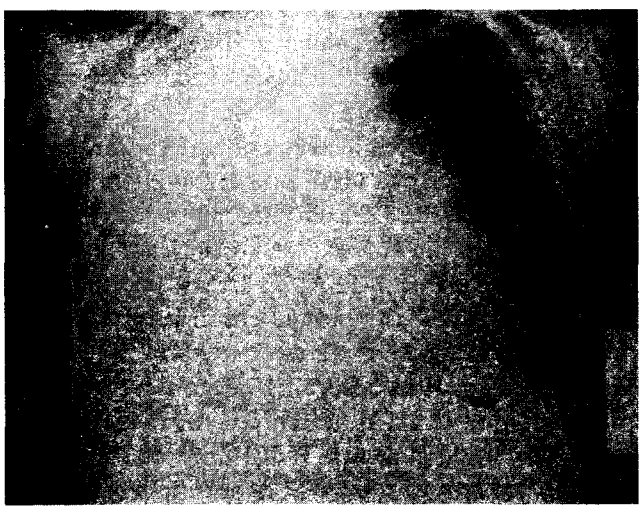


Fig. 10.21. Epanşamentul pleural postoperator poate atinge volume impresionante, necesitând drenaj pleural pe cateter.

presiunea din sistemul venos cav superior trebuie să o depăşească pe cea din canalul toracic (10-25 cm H_2O). Unele proceduri chirurgicale reparatorii, cum ar fi operaţia Fontan şi Senning, expun mai frecvent bolnavul la această complicaţie (2% dintre copiii operaţi prin această tehnică). Tromboza venei cave superioare, ca o consecinţă a unui cateter venos central, este o altă eventualitate posibilă. La nou-născut se descrie un tip de chilotorax congenital, non-traumatic, apărut în cadrul bolii generalizate a sistemului limfatic (sindrom Turner, Noonan sau Down).

Protocolul terapeutic cel mai acceptat este cel conservator, constând din alimentaţie orală, în care lipidele sunt exclusiv MCT (vezi capitolul „Nutriţie şi alimentaţie") sau chiar alimentaţie parenterală totală, asociată sau nu cu drenarea pe cateter a cavităţii pleurale, în cazul în care compresiunea pulmonară realizează insuficienţă respiratorie. Tratamentul conservator se dovedeşte eficient în 80% dintre cazuri şi va fi încercat oricum în primele 30 de zile. Singura formă de chilotorax care nu răspunde la tratamentul conservator este cea asociată cu hipertensiunea din vena cavă superioară. Îndepărtarea obstrucţiei (tratamentul trombozei) asigură rezolvarea cazului.

Sindromul postcoartectomie, care apare la 3,5 zile după corecţia chirurgicală a CoA, este tratat la malformaţiile cardiace şi la hipertensiunea arterială.

Insuficienţa renală acută survine dacă timpul de *by-pass* a depăşit 180 de minute sau dacă debitul cardiac a scăzut îngrijorător. Existenţa unei disfuncţii renale preoperatorii creşte riscul acestei potenţiale complicaţii. Gravitatea sindromului impune chiar recurgerea la metode de dializă extrarenală (ureea >100 mg/dl, tulburări electrolitice ameninţătoare de viaţă, cum ar fi hiperkaliemia sau acidoza metabolică intratabilă).

Enterocolita ulceronecrotică (EUN) se semnalează în chirurgia cardiacă a nou născutului, tubul digestiv al acestuia fiind în mod particular foarte sensibil la stresul realizat de hipoperfuzie şi hipoxie.

Infecţia este o eventualitate ce nu va fi subestimată în urmărirea postoperatorie a copilului cu cord congenital operat. Se acceptă o febră neinfecţioasă în primele 6 zile postoperator, dar cea mai temută eventualitate este endocardita bacteriană. De obicei, copiii sunt supuşi unei duble intervenţii invazive – cateterism cardiac, urmat la interval relativ scurt (2-4 săptămâni) de intervenţia chirurgicală cu CEC. Ambele proceduri sunt considerate factori de risc pentru endocardita bacteriană, astfel că se impune tratamentul antibiotic postoperator pentru profilaxia acesteia (amoxicilină + acid clavulanic, cefalosporine de generaţia II-III, timp de 5-10 zile). Medicul pediatru va supraveghea apariţia febrei, dar şi pozitivarea reactanţilor de fază acută, chiar dacă vizualizarea ecocardiografică a vegetaţiei sau hemoculturile pozitive (criterii majore de diagnostic Swaiman) nu permit încadrarea cazului în diagnosticul de endocardită. În condiţiile particulare ale ţării noastre, în care infecţia nozocomială este greu de evitat, tratamentul antibiotic postoperator devine necesar în toate cazurile.

Reactanţii de fază acută pozitivi sunt frecvent identificaţi în evoluţia postoperatorie precoce a copilului cu cord congenital operat. Ei nu se asociază întotdeauna sindromului postpericardotomie (cu care coexistă uneori) şi nici nu însoţesc stări infecţioase (bacteriene) demonstrabile. Ca şi celelalte „evenimente" survenite postoperator precoce, au caracter autolimitant, fiind, se pare, martorii eliberării citokinelor inflamatorii în perioada de reperfuzie a miocardului (după CEC).

Supravegherea pediatrică activă a copilului cu boală congenitală de cord operată este obligatorie. Familia şi medicul vor avea satisfacţia să remarce o îmbunătăţire remarcabilă a stării de nutriţie, progrese psihomotorii rapide şi o foarte bună adaptare funcţională, mai ales în cazurile operate în timp util. Atenţie specială necesită tulburările de ritm cu debut tardiv, survenite la foştii operaţi pentru tetralogie Fallot. Numărul copiilor operaţi cu CEC este în continuă creştere. Se vor adăuga în timp şi copiii supuşi transplantului de cord, astfel încât medicul pediatru trebuie să fie pregătit să poată asista cu profesionalism această nouă categorie de pacienţi.

Transplantul de cord la copil

Primul transplant de cord din lume a fost efectuat în Africa de Sud de Christian Barnard în anul 1967. Doar 3 zile mai târziu s-a efectuat şi primul transplant de cord la un nou-născut de 18 zile. Primul transplant de cord în România a fost efectuat de dr. Şerban Brădişteanu, în anul 1999.

Transplantul de cord se constituie, din anii '80, ca o metodă alternativă, „eroică", pentru rezolvarea unor cardiopatii aflate deasupra resurselor unor metode terapeutice medico-chirurgicale dintre cele mai sofisticate. Două categorii de copii intră în discuţie şi anume: copilul mare, cu insuficienţă cardiacă intratabilă, prin cardiomiopatie idiopatică şi nou-născutul cu malformaţie congenitală complexă (hipoplazie de cord stâng).

Problemele etice, tehnice şi de supraveghere postoperatorii sunt diferite pentru cele două categorii de vârstă. Cea mai mare experienţă a transplantului de cord la nou-născut aparţine Universităţii „Loma Linda" din California (1990). Indicaţiile transplantului de cord la nou-născut sunt bolile congenitale de cord complexe, dintre care hipoplazia de cord stâng este cea mai frecventă indicaţie, urmată de cardiomiopatie şi tumori intracardiace. Până în anul 1993 se efectuaseră deja peste 100 de transplanturi de cord la nou-născut, cu o rată de supravieţuire după 3 ani de 75%.

Evaluarea pre-transplant a recipientului necesită o analiză multidisciplinară: ecocardiografie, echo Doppler,

cateterism cardiac cu evaluarea rezistenţelor pulmonare pentru precizarea diagnosticului anatomic şi funcţional al aparatului cardiovascular. Se adaugă bilanţul funcţiei renale şi neurologice, cercetarea posibilelor infecţii transmise transplacentar, HLA. Evaluarea psihosocială şi o lungă convorbire cu părinţii sunt absolut obligatorii. Nu vor fi incluşi sugarii cu hipertensiune pulmonară severă sau insuficienţă organică multiplă, ca şi copiii infectaţi viral sau bacterian (şi nevindecaţi). Echilibrul psihologic perfect al familiei este o condiţie obligatorie.

Problema donatorilor de organe în pediatrie este extrem de delicată. Au fost deja codificate criteriile care permit încadrarea cazului în moarte cerebrală şi moarte clinică (susţinerea funcţiilor vitale doar cu ajutorul aparatelor). Un donator de organe trebuie să îndeplinească criteriile de moarte cerebrală, dar să aibă cord sănătos. Problema concordanţei dintre talia donatorului şi cea a primitorului este o altă problemă delicată de rezolvat în pediatrie. Unele diferenţe de dimensiune (30%) sunt acceptate de către chirurg. Deoarece anencefalii nu pot fi evaluaţi după criteriile acceptate, ei nu pot fi donatori de organe. Ordinea în care se fac ligaturile pentru implantarea grefei este următoarea: atriul stâng, aorta, atriul drept, artera pulmonară. Se utilizează isoproterenol, dobutamină sau dopamină pentru a susţine funcţia organului implantat. Se notează ca posibilă disfuncţia ventriculară dreaptă, imediat postoperator, care poate fi severă dacă preexistă hipertensiune pulmonară. Prevenirea rejetului de grefă se face cu medicaţie imunosupresivă (corticosteroizi, ciclosporină, anticorpi monoclonali împotriva limfocitelor T4). În ciuda acestor măsuri, rejetul de grefă este principala complicaţie a transplantului de cord la copil, având incidenţă maximă în primele 3 luni–1 an după transplant. *Rejetul de grefă* este identificat clinic, ecocardiografic şi prin biopsie endomiocardică. Primele semne clinice sunt fatigabilitatea, scăderea apetitului şi tahicardia, dar 74% dintre copii sunt clinic asimptomatici. Ecocardiografic se constată scăderea forţei de contracţie a miocardului, regurgitare valvulară, lichid în pericard. Pe ECG apar extrasistole atriale şi ventriculare, considerate semnal de alarmă pentru rejetul de grefă. Standardul de aur rămâne biopsia endomiocardică, metodă invazivă care presupune anestezie generală, risc de perforaţie ventriculară şi care se practică sub ghidaj ecocardiografic. Se practică de rutină cel puţin o dată în primele 6 luni după intervenţie. Sunt necesare minimum 5 fragmente recoltate din diferite zone (sept, apex). Rezultatul histologic negativ permite sistarea corticoterapiei iar criteriile de rejet de gradul 1-2 impun ajustarea dozelor imunosupresive.

În epoca protocoalelor standardizate de diagnostic şi tratament, s-a alcătuit şi pentru rejetul de grefă cardiacă o gradare a leziunilor constatate la biopsia endomiocardică, subliniindu-se că semnele histologice de rejet au fost identificate cel mai frecvent la pacienţi transplantaţi asimptomatici. Asocierea unor semne ecocardiografice creşte probabilitatea unor biopsii pozitive (G3). Iată care sunt criteriile histologice ale rejetului de grefă de cord, recomandate de *Societatea Internaţională de Transplant Cord-Pulmon*:

0 – fără semne histologice
1a – infiltrate focale fără necroză
1b – infiltrate difuze fără necroză
2 – infiltrate agresive, cu afectarea focală a miocitelor
3a – infiltrat agresiv multifocal + afectarea focală a miocitelor
3b – proces inflamator difuz + necroză
4 – infiltrat polimorf difuz, agresiv + hemoragie + vasculită

Sunt considerate pozitive stadiile notate cu 3 şi următoarele.

Nou-născuţii tolerează mai bine grefa decât copiii de vârste mai mari şi necesită un timp mai scurt terapie imunosupresivă. Există noţiunea de rejet vascular pentru a explica leziunile coronariene de tip ateromatos întâlnite după 5 ani de la operaţie la 30-50% dintre copiii şi adolescenţii cu transplant de cord, ceea ce limitează supravieţuirea acestora. Microscopic, se constată proliferarea intimei, cu menţinerea intactă a limitantei elastice interne. Leziunea diferă de ateroscleroza „naturală".

Terapia imunosupresoare prelungită creşte morbiditatea prin infecţii cu germeni oportunişti (foarte frecvent infecţia cu virus citomegalic) sau prin boli limfoprofilerative.

Toţi sugarii cu transplant de cord au un ritm de creştere încetinit faţă de standardele pentru vârstă, dar la vârsta şcolară au performanţe neuropsihomotorii care le permit o bună adaptare. Rezultatele imediate sunt încurajatoare, supravieţuirea variind între 70-84%. Unii autori apreciază că bolnavii dispun de o bună calitate a vieţii, alţii consideră că supravegherea medicală activă şi minuţioasă pe care o presupune perioada post-operatorie, ca şi tratamentul imunosupresiv continuu, influenţează nefavorabil confortul familiei şi al copilului. Atât timp cât nu există un marker biochimic pentru rejetul de grefă, supravegherea activă presupune repetate cateterisme şi biopsii endomiocardice (la interval de 6 luni), care pot deveni traumatizante (fizic şi psihic).

Cordul transplantat trebuie să crească o dată cu noua gazdă şi să se adapteze funcţional efortului de creştere a acesteia.

Transplantul de cord la copil şi adolescent. Orice pacient cu cardiopatie dilatativă idiopatică, care se deteriorează funcţional iremediabil în ciuda tratamentului corect aplicat, este candidat pentru transplant de cord. Deteriorarea funcţională miocardică a fost codificată astfel: scăderea fracţiei de ejecţie cu 10 u sau mai mult, creşterea presiunii atriale drepte (medii) la ≥ 5 mmHg, creşterea presiunii arteriale medii în artera pulmonară,

„căderea" indexului cardiac cu ≥ 30%; internări repetate în spital impuse de persistenţa simptomelor sau de tulburări de ritm (mai mult de 3 internări cu 3 luni înainte de a fi inclus pe lista de aşteptare pentru transplant).

Această grupă de vârstă beneficiază şi de retransplantul de cord, efectuat pentru apariţia bolii coronariene post-transplant.

Principiile de urmărire post-transplant sunt aceleaşi ca pentru vârstele mici, cu sublinierea că, la această categorie de vârstă, rejetul de grefă se înregistrează mai frecvent. La copilul mare s-a remarcat faptul că, în afara rejetului de grefă (0,82 episoade/pacient/lună, sau 18% la 1 an, 27% la 2 ani şi 44% la 3 ani după operaţie), mortalitatea postoperatorie este influenţată de arterioscleroză (demonstrată prin angiograme coronariene succesive), hipertensiune arterială, convulsii şi moarte subită.

Fiziologia cordului transplantat. Impactul ischemiei, cardioplegiei şi denervării este resimţit de cordul transplantat. Imediat după intervenţie se remarcă disfuncţie diastolică, mai ales la ventriculul drept. Datorită absenţei inervaţiei vagale, cordul transplantat este mai tahicardic în repaus iar în caz de ischemie copilul nu acuză durere precordială. ECG evidenţiază bloc de ramură dreaptă iar posibila disfuncţie a nodului sinusal impune *pacing*. Adaptarea la efort are loc mai lent şi mai puţin adecvat, la aceasta contribuind mai mulţi factori. Datorită creşterii şi a schimbării constelaţiei hormonale în funcţie de vârstă, a modificărilor metabolice, cordul transplantat la copil este supus unor factori variabili, diferiţi faţă de situaţia adultului.

BOLI CARDIOVASCULARE DOBÂNDITE

Endocardita infecţioasă (EI)

Epidemiologie. Endocardita infecţioasă (EI) continuă să rămână o afecţiune severă, cu morbiditate ridicată în perioada acută a bolii. Afecţiunea a revenit în atenţia cercetătorilor, deoarece se semnalează o schimbare a spectrului bacterian, a rezistenţei germenilor la antibiotice şi, pentru copii în special, o creştere remarcabilă a numărului de cazuri de boli congenitale de cord operate, ceea ce a condus la creşterea duratei de supravieţuire a bolnavului şi, deci, a perioadei în care un număr tot mai mare indivizi devin susceptibili. Utilizarea injecţiilor cu droguri este un alt factor de risc, la adolescenţi. În sfârşit, noţiunea de endocardită nozocomială, relativ recent recunoscută, adaugă o dimensiune nouă tabloului complex al acestei îmbolnăviri, cu implicarea factorilor iatrogeni. În acelaşi timp, tot mai multe păreri autorizate îşi exprimă îndoiala asupra eficacităţii măsurilor profilactice în prevenirea îmbolnăvirii precum şi a raportului cost/eficienţă în profilaxia endocarditei.

Datele enunţate sugerează schimbări recente în epidemiologia EI, semnalate în special în literatura ţărilor dezvoltate. Noile posibilităţi de diagnostic (ecocardiografia Doppler, ecocardiografia transesofagiană), scăderea remarcabilă a incidenţei reumatismului articular poststreptococic precum şi schimbarea previzibilă a spectrului bacterian şi deci a rezistenţei la antibiotice a florei nozocomiale nu puteau rămâne fără răsunet asupra epidemiologiei EI la copil. Hemodializa pe termen lung, boala SIDA constituie factori favorizanţi suplimentari, alături de valvele prostetice (încă foarte rar utilizate la copil).

Rămân întrebări cu răspuns incert:

- De ce doar un număr restrâns de germeni, în care domină cei gram pozitivi, infectează endocardul?
- De ce aceşti germeni se localizează specific la nivelul endocardului, într-un număr relativ mic de cazuri (condiţiile locale hemodinamice şi turbulenţa fluxului se pare că au rol hotărâtor), număr incomparabil mai mic decât situaţiile clinice care asociază hemoculturi pozitive (septicemii)?
- De ce germenii fixaţi pe endocard sunt atât de dificil de eradicat şi vindecarea se obţine cu dificultate chiar printr-un efort conjugat pediatru-infecţionist-chirurg? Un episod de EI în antecedente creşte remarcabil riscul unuia ulterior iar episoadele recurente de EI constituie veritabila caracteristică a bolii.

Endocardita nozocomială este definită ca fiind EI survenită la opt săptămâni după o manevră sau o intervenţie chirurgicală care ar fi putut-o favoriza (sau la 48 ore de la internarea pentru o altă boală) Este raportată abia recent în literatură, cu o incidenţă de 20-28% din totalul cazurilor.

Incidenţa endocarditei bacteriene pare a fi de 1-2% dintre cazurile internate în spital, dar cifra diferă în funcţie de locul unde se face raportarea şi de acurateţea diagnosticului. Numărul cazurilor confirmate necroptic pare nemodificat în ultimii 30 de ani! EI este mai rar întâlnită la copil în comparaţie cu adultul (30% din totalul cazurilor) fiind favorizată de boli congenitale de cord *neoperate* sau *operate* şi de catetere venoase centrale la sugari. Vârsta medie de îmbolnăvire este 6-7 ani, EI la sugar rămânând o raritate. Cele mai susceptibile leziuni rămân DSA, PCA, coarctaţia aortei, bicuspidia aortei şi tetralogia Fallot.

Mai rar, EI se asociază cu prolaps de valvă mitrală (sindrom Marfan), cardiomiopatie hipertrofică. Categoria de bolnavi cu imunitate compromisă, cărora li s-au practicat manevre invazive, are un număr crescut de îmbolnăviri prin EI (în ultimul deceniu mortalitatea EI pentru cazuri pediatrice variază între 11-22%) (25-30% la adult).

Patogenie. EI survine atunci când suprafaţa valvulară sau a comunicării anormale şi-a pierdut integritatea, ceea ce permite ataşarea germenilor. Se adaugă obligatoriu factori hemodinamici (turbulenţa fluxului sanguin).

Primul efect al acestor modificări este formarea unui tromb nebacterian, alcătuit doar din trombocite şi fibrină, la care germenii aderă ulterior. Existenţa acestui tromb este absolut esenţială în apariţia bolii. El este situat pe partea unde presiunea sângelui este mai scăzută (dacă ne referim la fluxul sanguin care străbate un orificiu strâmtorat sau anormal). Factorii hemodinamici, care cresc turbulenţa şuntului, dar scad presiunea exercitată lateral, constituie factori favorizanţi, fapt demonstrat în special pe modele experimentale. Pentru ca trombul plachetar să se infecteze, este necesar să se producă bacteriemii tranzitorii, chiar dacă acestea sunt paucibacteriene (<10 unităţi formatoare de colonii/mm^3). Abilitatea de a adera la tromb constatată doar la o anumită categorie de germeni este greu de explicat în actuala etapă a cunoştinţelor noastre. Se pare că doar germenii capabili să producă dextran extracelular (factor de virulenţă pentru EI) sunt incriminaţi ca agenţi etiologici. În schimb, capacitatea de sinteză a exopolizaharidelor (implicate în apariţia biofilmului), se corelează cu dimensiunea vegetaţiei şi eventuala rezistenţă la tratament. De altfel, profilaxia endocarditei cu antibiotice vizează nu numai distrugerea germenilor ci şi împiedicarea acestora de a adera la trombul plachetar. O dată infectat prin înmulţirea bacteriilor, trombul atinge o masă critică, favorizată de deficienţele de apărare imună a organismului gazdă. Germenii stimulează sistemul imun al individului infectat atât pe versantul imunităţii celulare cât şi pe al celei umorale. Rezultă hipergamaglobulinemie, complexe imune circulante care se depun la nivelul glomerulilor, scăderea complementului.

Pentru apariţia EI, leziunea cardiacă nu este obligatorie, endocardita nozocomială evoluând de obicei pe cord sănătos.

Dificultăţile tratamentului antibiotic în EI provin din faptul că germenii din vegetaţiile bacteriene se comportă ca într-un biofilm. Biofilmul conferă un mod „protejat" de creştere a germenilor într-un mediu ostil.

Biofilmul se dezvoltă pe:
- suprafeţe inerte;
- ţesuturi mortificate;
- sechestre osoase;
- ţesuturi vii: endocardita bacteriană.

Germenii din biofilm cresc foarte lent şi produc simptome relativ tardiv. Germenii „rezidenţi" în biofilm eliberează antigene şi stimulează producţia de anticorpi, dar aceşti anticorpi nu reuşesc să distrugă bacteriile din biofilm ci, cel mult, formează complexe imune antigen-anticorp cu acţiune distructivă asupra ţesuturilor vecine.

Antibioticele nu distrug germenii din biofilm, deoarece aceştia nu se află în faza de diviziune rapidă. Din biofilm se eliberează bacterii planctonice (embolii septice) care se comportă ca „noi cuiburi" de însămânţare a bacteriilor în alte organe; organismul nu poate elimina aceste bacterii planctonice şi, de aceea, biofilmul se comportă atât de diferit faţă de alte colonii bacteriene. Germenii responsabili de endocardita bacteriană se comportă ca şi germenii din biofilm şi atitudinea terapeutică va fi corespunzătoare. Efectul terapeutic în EI se obţine greu şi există riscul unor recăderi frecvente:
- germenii nu sunt în diviziune rapidă şi au activitate metabolică supresată;
- vegetaţia fibrino-trombocitară este un „spaţiu protejat" de acţiunea antibioticelor;
- antibioticele sunt împiedicate să acţioneze şi să penetreze în vegetaţie.

Etiologie (tabelul 10.1.). Din mulţimea de germeni incriminaţi în apariţia EI, stafilococii şi streptococii reprezintă 80-90%. *Streptococcus viridans* rămâne cea mai comună cauză a EI la copil. Boala are simptomatologie puţin zgomotoasă, cu predominenţa fenomenelor embolice. Streptococul viridans este α hemolitic şi, de obicei, nu poate fi tipat în sistemul Lancefield. *Enterococii* clasaţi în grupa D Lancefield produc hemoliză α, β sau γ pe mediile cu agar-sânge. Ei sunt la originea EI nozocomiale care survine, de obicei, pe cord sănătos. *Stafilococul auriu*, coagulazo-pozitiv, este al doilea germen ca frecvenţă întâlnit în etiologia EI. Boala are aspect acut, fulminant, în acest caz cu metastaze septice la distanţă şi formarea de abcese (cerebrale, miocardice). *Stafilococcus epidermidis* sau stafilococul alb este la originea EI nozocomiale, fiind mai caracteristic secţiilor de nou-născuţi. Dintre germenii gram negativi, *Salmonella, E.coli, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Seratia marcences* şi *Proteus* sunt cei mai frecvent citaţi. Pentru copiii care au primit antibioterapie îndelungată pe catetere i.v., fungii reprezintă etiologia probabilă a EI nozocomiale (*Candida, Aspergillus*).

Tabloul clinic al EI este polimorf. În funcţie de agentul etiologic, poate fi zgomotos, „acut" (stafilococ auriu) sau poate fi mai şters, „subacut" (streptococ viridans). Pentru susţinerea diagnosticului, trebuie să existe un înalt grad de suspiciune din partea medicului, ceea ce presupune experienţă clinică. În tabelul 10.2. este prezentată simptomatologia clinică întâlnită în 50 de cazuri de EI la copil, urmăriţi într-un studiu colaborativ

Tabelul 10.1. Etiologia endocarditei bacteriene (după Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., 1995)

Streptococ	– 60-80%
Streptococcus viridans	30-40%
Enterococ	5-18%
Alţi streptococi	15-25%
Stafilococ	– 20-35%
Coagulazopozitivi	10-27%
Coagulazonegativi	1-3%
Germeni gram negativi	–1,5-13%
Fungi	– 2- 4%
Hemoculturi negative	– 5-24%

Tabel 10.2. Simptomatologia EI la copil (studiu efectuat în Bucureşti, 1998)

Endocardita infecţioasă		Complicaţii	
Febra	100%	• Insuficienţă cardiacă	46%
Fatigabilitate, slăbiciune	50%	• Fenomene embolice	28%
Splenomegalie	28%	- Cerebrale	14%
Artrită/artralgie	22%	- Pulmonare	8%
		- Alte artere	6%
Mialgie	12%	• Manifestări neurologice	24%
Sufluri nou apărute sau recent modificate	12%	Alterarea stării de conştienţă	16%
Leziuni peteşiale	12%	Convulsii	6%
Erupţie cutanată maculo-papuloasă	10%	Semne de iritaţie meningeală	2%
Dureri lombare	6%	• Hematurie macroscopică	12%
Icter	6%	• Complicaţii septice	8%
Descuamare a tegumentelor	6%	Pericardită	6%
Nodulii Osler	0	Abces mediastinal	2%

în oraşul Bucureşti şi publicat în anul 1998. EI cu localizare în cordul drept produce tromboembolii pulmonare recurente, diagnostic mai rar invocat în patologia pediatrică (fig.10.22. – A şi B).

Hemiplegia acută secundară complicaţiilor tromboembolice cerebrale este atât de tipică EI, încât se poate spune că în orice hemiplegie acută la copil este necesar examenul ecocardiografic al cordului, pentru excluderea EI sau a mixomului atrial. În literatură sunt semnalate şi cazuri de trombembolii cerebrale de mici dimensiuni, care, cu ocazia *by-pass*-ului presupus de tratamentul chirurgical, se transformă în infarct cerebral hemoragic; de aceea, se consideră că EI constituie o indicaţie de screening prin CT cerebral efectuat tuturor bolnavilor candidaţi sau nu pentru tratament chirurgical pe cord deschis.

Examene paraclinice. Hemocultura este cel mai important test de laborator necesar susţinerii diagnosticului. Ea poate fi negativă (> 14% dintre cazuri), dacă bacteriemia este intermitentă sau paucibacteriană, sau dacă a fost recoltată după instituirea terapiei antibiotice. În mod ideal, se recomandă 3 hemoculturi succesive, dintre care 2 în primele 24 de ore. Rezultatele pot fi comparate cu cercetarea anticorpilor circulanţi specifici prin metoda ELISA.

Al doilea examen paraclinic cu mare valoare diagnostică este *ecocardiografia,* care permite vizualizarea vegetaţiei în peste 50% dintre cazuri (fig. 10.22 – C) (depinde de performanţele aparatului şi ale medicului).

Fig. 10.22. A şi B. Endocardită infecţioasă. Metastaze septice cutanate cu aspect de leziuni peteşiale.

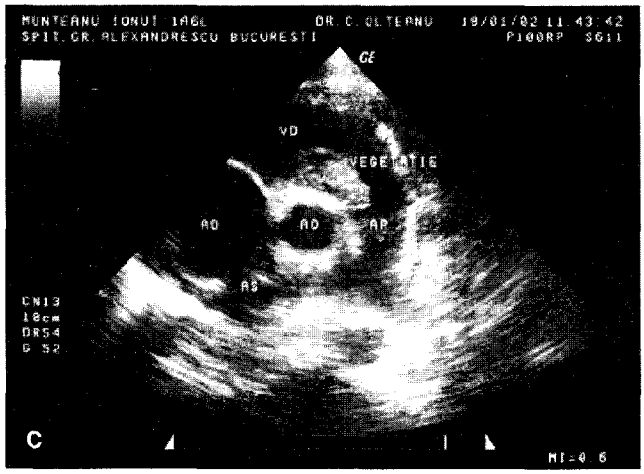


Fig. 10.22. C. Echo 2D. Endocardită infecţioasă la un copil de 1 an 6 luni. Vizualizarea unei vegetaţii uriaşe în VD, în apropierea tractului de ieşire a AP. Vegetaţia s-a dezvoltat pe cord indemn, în cadrul unei septicemii stafilococice prin diseminare hematogenă multiorganică.

Tabel 10.3. Criterii de diagnostic pozitiv în endocardita infecţioasă la copil (Saiman, 1993)

1. Hemoculturi pozitive (>2) pentru germeni patogeni recunoscuţi ca agenţi etiologici şi vizualizarea ecocardiografică a vegetaţiei la un bolnav cu sau fără o boală structurală de inimă.
2. Hemoculturi pozitive (>2) pentru germeni patogeni recunoscuţi ca agenţi etiologici, fără vizualizarea ecocardiografică a vegetaţici, dar asociate cu febră, oboseală, dureri articulare sau artrită, manipulare stomatologică recentă şi date de laborator sugestive (VSH, hematurie) sau date clinice sugestive (sufluri noi sau recent modificate, hepatosplenomegalie, fenomene embolice).
3. Una sau mai multe hemoculturi pozitive care însoţesc febra la un bolnav cu boală congenitală de cord sau altă afecţiune cardiacă structurală, fără, aparent, altă sursă de infecţie.
4. Febra, boala congenitală de cord sau altă boală structurală, vizualizarea ecocardiografică a vegetaţiei, fenomene embolice sau ambele, dar fără hemoculturi pozitive.

Sunt vizualizate mai frecvent vegetaţiile situate în cordul stâng, cele cu dimensiuni mai mari de 2 mm şi cu impedanţă acustică.

Sensibilitatea şi specificitatea metodei nu sunt general acceptate, dar o vegetaţie calcificată (care nu semnifică vindecare!) este mai uşor de vizualizat. Ecografia transesofagiană nu se practică uzual în pediatrie, dar a îmbunătăţit rezultatele diagnostice la adult. Ca în orice infecţie bacteriană, reactanţii de fază acută sunt intens pozitivi (VSH, proteina C reactivă, fibrinogen). Date noi (1997) susţin că proteina C reactivă este un test mai sensibil decât VSH în susţinerea diagnosticului. Hemograma evidenţiază anemie, leucocitoză cu devierea la stânga a formulei leucocitare. Prezenţa complexelor imune circulante şi a crioglobulinelor (85%) se asociază cu scăderea complementului, „sindrom nefritic", care trădează originea glomerulară a suferinţei renale, hiperproteinurie şi hipergamaglobulinemie, factor reumatoid prezent (dacă boala evoluează mai mult de 6 săptămâni). În mod paradoxal, ECG prezintă rareori modificări, chiar în abcesele sau infarctele miocardice (confirmate necroptic). Emboliile cerebrale septice urmate de abcese cerebrale (în EI cu stafilococ) pot fi vizualizate cu ajutorul CT cerebral.

Diagnostic pozitiv. Dificultăţile de diagnostic ale EI „definite" ori numai suspecte sau probabile au impus conceperea unor „criterii de diagnostic pentru EI". La adult se utilizează criteriile Universităţii Duke (1994) iar pentru copil, Saiman propune criteriile care-i poartă numele, prezentate în tabelul 10.3. criterii mai flexibile şi mai bine adaptate practicii pediatrice.

Tratamentul EI este complex, îndelungat şi are în vedere, pe lângă tratamentul medical, clasic, şi pe mai nou intratul în practica zilnică, tratamentul chirurgical.

Tratamentul antibiotic îşi propune sterilizarea focarului bacterian şi împiedicarea recăderilor. Din păcate, o astfel de densitate microbiană ca cea de la nivelul vegetaţiilor nu se găseşte însă în perioada de diviziune rapidă şi este mai puţin susceptibilă la acţiunea antibioticelor, care pătrund relativ dificil la nivelul leziunii. Din cauza acestor caracteristici, sterilizarea vegetaţiilor se obţine foarte greu şi în timp îndelungat (4-6 săptămâni). Ca principiu, antibioterapia se va administra, cel puţin iniţial (primele 3-4 săptămâni) parenteral, i.v. exclusiv. Se vor selecţiona doar antibiotice bactericide, combinaţii sinergice, în funcţie de antibiogramă. *Streptococcus viridans* şi mai puţin *enterococii* răspund favorabil la combinaţia dintre peniciline + aminoglicozid, de ex. penicilină + gentamicină, sau ceftriaxon + gentamicină. Dacă penicilina este contraindicată (alergie) se va avea în vedere vancomicina administrată timp de 4 săptămâni. Pentru streptococii penicilino-rezistenţi s-a propus alternativa ampicilină + sulbactam sau meropenem. Enterococii sunt atacaţi sinergic de combinaţia vancomicină + gentamicină, înlocuită eventual cu teicoplanină.

EI produsă de *stafilococ,* care este adesea rezistent la penicilină, va fi tratată cu antibiotice rezistente la penicilinază (oxacilina sau nafcilina) + tobramicină (sau gentamicină), care au acţiune sinergică. Combinaţia nafcilină + tobramicină s-a dovedit foarte eficientă (sterilizare 47-90%), administrată pe o perioadă limitată (5-15 zile) din cauza efectelor nefrotoxice, dar utilă la începutul tratamentului în formele foarte agresive de boală. Dacă stafilococul este rezistent la meticilină şi bolnavul este şi alergic la penicilină, varianta terapeutică recomandată este vancomicina (care acţionează bactericid mai puţin prompt decât nafcilina) sau fluorochinolone + rifampicină.

EI cu *bacili gram negativi* vor fi tratate cu cefalosporine de generaţia III, meropenem, iar EI cu *Pseudomonas* răspunde bine la tobramicină (8 mg/kg/zi i.v.) asociată cu peniciline cu spectru larg (ticarcilină, piperacilină, azlocilină). Nu există suficientă experienţă cu antibiotice noi, fluorochinolone pentru uz i.v., meropenem i.v., dar studiile experimentale sunt încurajatoare. EI cu *fungi* beneficiază de tratament i.v. cu amfotericină B, timp de 2 săptămâni, după care se va discuta oportunitatea tratamentului chirurgical. În tabelul 10.4. sunt prezentate câteva sugestii de scheme terapeutice în EI, în funcţie de germeni.

Pentru endocarditele cu culturi negative se recomandă ampicilină + aminoglicozid, care „acoperă" un spectru bacterian foarte larg. Oricum, dilemele terapeutice ale medicului se nasc în aceste situaţii sau la pacienţii alergici la penicilină.

Se va asocia tratamentul insuficienţei cardiace, cel antiaritmic şi cel al complicaţiilor.

Tratamentul chirurgical este din ce în ce mai mult utilizat şi, oricum, orice bolnav cu EI va beneficia de consult chirurgical, mai ales în formele cu embolii septice recurente, cu vegetaţii cu volum mare (fungice), în cazurile care vegetaţiile nu se sterilizează după două săptămâni de antibioterapie riguros aplicată, după antibiogramă. Momentul operator optim scade remarcabil mortalitatea prin EI, atât cea precoce cât şi cea tardivă. Intervenţia se practică, de obicei, în primele 14 zile şi 20% dintre cazurile de EI beneficiază de această metodă terapeutică. Indicaţiile tratamentului chirurgical sunt următoarele: 1. Insuficienţa cardiacă neinfluenţată după 2 săptămâni de tratament; 2. Vegetaţii de mari dimensiuni (>10 mm) cu aspect ecografic fragil; 3. Persistenţa semnelor de infecţie şi a hemoculturilor pozitive; 4. Abcese, fistule; 5. Rupturi valvulare.

Tratamentul chirurgical precoce (primele 2 săptămâni) după dispariţia sindromului septic pare atitudinea cea mai prudentă. În pediatrie este raportat în 30-70% dintre cazuri. Persistenţa insuficienţei cardiace este un indicator pentru operaţie în 60-90% dintre cazuri. Tratamentul chirurgical recomandat tardiv, unui bolnav cu o stare generală gravă, într-o situaţie disperată, cu disfuncţie multiorganică, este grevat de mortalitate intraoperatorie ridicată, ceea ce compromite indicaţia metodei.

Sechele. Grupul bolnavilor trataţi chirurgical are valori ale mortalităţii precoce şi tardivă mai scăzute decât

Tabel 10.4. Sugestii de scheme terapeutice în endocardita infecţioasă, în funcţie de germenii etiologici

Germene	Tratament standard	Variante
Streptococcus viridans *Streptococcus bovis*	**Tratament standard** **I. Sensibil la Penicilină** (MIC < 0,1 μg/ml) **Sensibil la Gentamicină** (MIC 0,15-3,12 μg/ml) Penicilina G i.v. 200-300.000 u/kg/24 ore, doză administrată la 4 ore (maxim 20 milioane/zi) + gentamicină 3-7,5 mg/kg/24 ore (maxim 240 mg/zi), doză administrată la 8 ore.	**II. Parţial sensibil la Penicilină** (MIC > 0,1 μg/ml) →aceeaşi schemă standard **III. Rezistenţi la Penicilină** (MIC > 0,5 μg./ml) Ampicilină 300 mg/kg/24 ore, doză administrată la 4-6 ore (doză maximă 12g/24 ore) + gentamicină 3-7,5 mg/kg/24 ore sau tobramicină 8 mg/kg/24 ore **IV. Pacient alergic la Penicilină** Vancomicină 40-60 mg/kg/24 ore administrată cu pompa la 8-12 ore (doza maximă 2g/zi) + gentamicină. Sensibilitatea la vancomicină: MIC = 0,15-0,4 μg/ml.
Stafilococcus aureus	**Tratament standard** **I. Nafcilină** sau **Oxacilină** sau **Dicloxacilină** 200 mg/kg/24 ore administrată la 4 ore i.v. (doză maximă 12 g/zi) + Gentamicină 3-7,5 mg/kg/24 ore administrată la 8 ore i.v. (doza maximă 240 mg/zi) **II. Dicloxacilina + Acid fusidic i.v.** **III. Alergici la antibiotice betalactaminice:** Vancomicina 40-60 mg/kg/24ore administrată la 12 ore (doza maximă 2g/zi)	**IV. Culturi pozitive + Valvă prostetică:** Nefcilina (Dicloxacina, Oxacilina) + Gentamicina + Rifampin 10-20 mg/kg/24 ore oral la 12 ore – doza maximă 600 mg/zi. **V. Scheme terapeutice alternative:** Ciprofloxacina Clindamicină Ceftazidim (?)
Stafilococcus epidermidis Endocardita nozocomială (catetere, valve prostetice)	**Tratament recomandat** **Vancomicină +** **Rifampicină ±** **Gentamicină**	
Enterococii	**Tratament recomandat** **Antibiotice glicopeptidice** **Vancomicina** **Teicoplanina** **± Gentamicină**	

ceilalţi! În ciuda tratamentului complex aplicat, mulţi bolnavi vindecaţi de endocardită au leziuni valvulare care necesită ulterior plastii valvulare, sechele cerebrale secundare fenomenelor embolice şi insuficienţă cardiacă. Recăderi după endocardită au fost semnalate în 30% dintre cazuri.

Profilaxia endocarditei bacteriene, după recomandările Asociaţiei Americane de Cardiologie (1997) este prezentată în tabelul 10.5.

Proceduri generatoare de bacteriemie
(profilaxia se recomandă numai pacienţilor cu risc foarte mare) (Grupa 1).

- Tonsilectomie, adenoidectomie;
- Bronhoscopie cu bronhoscop rigid;
- Scleroterapie de varice esofagiene;
- Dilataţia stricturilor esofagiene;
- Chirurgia tractului biliar;
- Cistoscopie;
- Chirurgia prostatei;
- Dilataţia uretrei;
- Extracţii dentare, implante dentare;
- Proceduri periodontale, proceduri stomatologice sângerânde.

Se poate vorbi despre un risc stratificat de apariţie a EI, în funcţie de severitatea afecţiunii cardiace, aşa cum a rezultat din enumerarea anterioară. Indicaţia standard este reprezentată de proceduri invazive care s-ar putea solda cu bacteriemii (gură, tract intestinal, tract urinar), ştiindu-se că, în aceste cazuri, bacteriemia este foarte precoce (primele 30 secunde până la 10 minute după intervenţie), colonizarea endocardului are loc imediat, deşi manifestarea clinică este detectabilă abia după 2 săptămâni. De aceea, antibioterapia poate fi de foarte scurtă durată (o doză înainte de procedură şi următoarea după procedură, în primele 6 ore), dar este eficientă exclusiv în acest interval. Dozele recomandate sunt cele curente în pediatrie, calea de administrare putând fi orală sau parenterală, adaptată la posibilităţile pacientului.

Prezentăm în continuare recomandările recente (2002) ale grupului de lucru „Cardiologie Pediatrică" al Societăţii Române de Cardiologie, referitoare la dozele şi metodologia profilaxiei endocarditei la copil, în funcţie de riscul stratificat pentru îmbolnăvire (Tabel 10.6., Tabel 10.7., Tabel 10.8.).

Surprinzătoare au părut afirmaţiile unor cercetători care au studiat eficienţa metodei pe loturi de copii supuşi unei profilaxii antibiotice corecte. Un episod de EI în antecedente creşte mult riscul pentru al doilea episod. Astfel, Martin (1997) declară că aplicarea strictă a recomandărilor pentru profilaxia endocarditei scade nesemnificativ numărul cazurilor de EI la copil! David Durak (1995), în prestigiosul NEJM, acceptă că profilaxia E.I. ar fi de dorit, dar metodele recomandate, chiar dacă sunt respectate cu stricteţe, reduc doar o minoritate din numărul de cazuri. În această situaţie, raportul cost/eficienţă nu justifică profilaxia sistematică, iar riscul accidentelor alergice la penicilină pare să depăşească numărul mic de cazuri în care endocardita a putut fi evitată!

Tabel 10.5. Profilaxia endocarditei bacteriene. Risc stratificat
Recomandările Asociaţiei Americane de Cardiologie, 11 iunie 1997

Grupa 1: Risc foarte mare

- Valve prostetice, inclusiv valve bioprostetice sau homografe.
- Endocardită bacteriană în antecedente.
- Boli congenitale cianogene complexe (ventricul unic, transpoziţie de vase mari, tetralogie Fallot).
- Şunt sau conducte sistemico-pulmonare construite chirurgical.

Grupa 2: Risc moderat

- Majoritatea bolilor congenitale de cord (altele decât cele amintite anterior).
- Disfuncţii valvulare dobândite (valvulopatii reumatismale).
- Cardiomiopatie hipertrofică.
- Prolaps de valvă mitrală cu regurgitare mitrală.

Grupa 3: Risc neglijabil. Situaţii în care profilaxia endocarditei nu este recomandată

- Defect septal atrial izolat.
- Defect septal atrial reparat chirurgical, defect septal ventricular, persistenţa canalului arterial.
- By-pass coronarian.
- Suflu funcţional.
- Reumatism poststreptococic în antecedente, fără leziune valvulară.
- Boală Kawasaki în antecedente.
- Pace-maker sau defibrilator implantat.
- Cateterism cardiac, angioplastie cu balon.

Tabel 10.6. Profilaxia endocarditei bacteriene în cazul intervenţiilor la nivelul cavităţii bucale şi faringiene (ex. – intervenţii stomatologice, ORL etc.)

GRUPA 1 DE RISC	
- standard	• **Ampicilina** i.v./i.m. + **Gentamicina** i.v./i.m. - 30 minute înainte (doza iniţială) - 8 ore după – se repetă doza iniţială
- alergici la ampicilină/penicilină	• **Clindamicina** i.v. + **Gentamicina** i.v. - 1 oră înainte (doza iniţială) - 8 ore după – se repetă doza iniţială
GRUPA 2 DE RISC	
- standard	• **Amoxicilină** p.o. (50 mg/kg) - 1 oră înainte (doza iniţială) - 6 ore după (jumătate din doza anterioară)
- cei ce nu pot lua medicaţie per os	• **Ampicilină** i.v./i.m. (50 mg/kg) - 30 minute înainte (doza iniţială) - 6 ore după (1/2 din doza iniţială i.v./i.m. sau 3/4 din doza iniţială p.o.)
- alergici la amoxicilină/penicilină	• **Eritromicină** p.o. (20 mg/kg) - 2 ore înainte (doza iniţială) - 6 ore după (1/2 din doza iniţială) sau • **Clindamicină** i.v. (10-15 mg/kg) - 30 minute înainte (doza iniţială) - 6 ore după (1/2 din doza iniţială i.v. sau p.o.)
Alergici care nu pot lua medicaţie per os	• **Clindamicină** i.v. (10-15 mg/kg) - 30 minute înainte (doza iniţială) - 6 ore după (1/2 din doza iniţială i.v. sau p.o.)

Miocarditele acute

Miocarditele se pot defini ca afecţiuni caracterizate printr-un proces inflamator la nivelul miocardului, care afectează miocitele, interstiţiul, elementele vasculare ± pericardul. Incidenţa bolii este mult mai mare la copii decât la adulţi.

Etiologia miocarditelor este extrem de variată, dar cele mai comune forme de miocardită cunosc ca agenţi etiologici virusuri diverse (Coxsakie A şi B, virusul citomegalic, virusul HIV şi mult mai rar altele cum ar adenovirusurile, virusul urlian, virusul varicelo-zosterian sau virusurile hepatitice, în special virusul hepatitic C). În medicina clasică, în categoria miocarditelor bacteriene erau citate cea datorată bacilului difteric sau miocardita postinfecţie streptococică cu streptococ beta hemolitic, grupa A; această din urmă variantă etiologică va fi reanalizată în capitolul „Reumatologie". Rickettsiile, unele protozoare, paraziţii şi, mai nou, *Borrelia burgdorferi*, agentul etiologic al bolii Lyme, afecţiune

Tabel 10.7. Profilaxia endocarditei bacteriene în cazul intervenţiilor la nivelul tractului digestiv, căilor urinare (ex. cistoscopii, operaţii pe intestin).

GRUPA 1 DE RISC	
- standard	• **Ampicilină** i.v./i.m. + **Gentamicină** i.v./i.m. (2 mg/kg) - 30 minute înainte (doza iniţială) - 8 ore după (se repetă doza iniţială)
- alergici la ampicilină/penicilină	• **Vancomicină** i.v. + **Gentamicină** i.v./i.m. - 1 oră înainte (în PEV, timp de 1 oră) doza iniţială - 8 ore după (se repetă doza iniţială)
GRUPA 2 DE RISC	
- standard	• **Amoxicilină** p.o. (50 mg/kg) - 1 oră înainte (doza iniţială) - 6 ore după (1/2 din doza iniţială)
- cei ce nu pot lua medicaţie per os	• **Ampicilină** i.v./i.m. (50 mg/kg) - 30 minute înainte (doza iniţială) - 6 ore după (1/2 din doza iniţială)
- alergici la amoxicilină/penicilină	• **Vancomicină** i.v. (20 mg/kg) - 1 oră înainte în PEV, timp de o oră (doza iniţială) - 8 ore după (se repetă aceeaşi doză)
- alergici care nu pot lua medicaţie per os	• **Vancomicina** – ca mai sus

Tabel 10.8. Profilaxia endocarditei în cazul intervenţiilor pe tegumente (ex. incizia unui abces cutanat)

GRUPA 1 DE RISC	
- standard	• **Flucloxacilină** i.v. + **Gentamicină** i.v. - 30 minute înainte (doza iniţială) - 8 ore după (se repetă doza iniţială)
- alergici la ampicilină/penicilină	• **Clindamicina** i.v. + **Gentamicină** i.v. - 1 oră înainte (doza iniţială) - 8 ore după (se repetă doza iniţială)
GRUPA 2 DE RISC	
- standard	• **Flucloxacilină** p.o. (50 mg/kg) - 1 oră înainte (doza iniţială)
- cei ce nu pot lua medicaţie per os	• **Flucloxacilină** i.v. (50 mg/kg) - 1 oră înainte (doza iniţială)
- alergici la amoxicilină/penicilină	• **Clindamicină** p.o. (10-15 mg/kg) - 1 oră înainte (doza iniţială)
- alergici care nu pot lua medicamente per os	• **Clindamicină** i.v. (10-15 mg/kg) - 1 oră înainte (doza iniţială)

recent descrisă şi în ţara noastră, cu mod de transmitere particular (căpuşa) trebuie evocate în cazul unei miocardite. În fine, realizând tablouri clinice asemănătoare, abcesul miocardic, realizat prin contiguitate de la o endocardită bacteriană cu *Staphilococcus aureus*, poate fi inclus între infecţiile bacteriene ale miocardului.

Fiziopatologie. Afectarea infecţioasă a miocardului se poate realiza prin invazia directă a miocardului de către agentul etiologic (cum se pare că se petrece în afectarea miocardică din SIDA, unde s-au izolat fragmente virale chiar în ţesutul miocardic afectat), prin toxine cu acţiune directă asupra fibrelor miocardice, cum acţionează toxina difterică şi, cel mai frecvent, printr-un mecanism imun mediat celular. Inflamaţia persistentă a miocardului este datorată expresiei persistente a moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM – 1). Prin fenomenul de mimetism (imitaţie) molecular (*molecular mimicry*), s-au descris reacţii încrucişate între unii anticorpi antivirali şi anticorpii îndreptaţi împotriva unor proteine miocardice, reacţii care ar sta la originea fenomenelor imune demonstrate în apariţia unor miocardite. Aceste fenomene sunt posibile datorită similitudinii de structură între unele fracţiuni proteice virale şi proteinele miocardului.

Gravitatea manifestărilor clinice este extrem de variată, de la forme clinice asimptomatice, uneori simple descoperiri necroptice (circa 10% dintre cazuri), la simptomatologie zgomotoasă, insuficienţă cardiacă severă cu debut aparent inexplicabil, care precipită decesul. Manifestarea clinică în miocardită nu este specifică unei anumite etiologii şi depinde exclusiv de gradul de întindere a leziunilor (difuze, parcelare). O leziune de mici dimensiuni, situată la nivelului ţesutului de conducere, se poate manifesta clinic zgomotos, prin tulburări severe de conducere intracardiacă. Sugarul mic şi chiar nou-născutul sunt mai frecvent afectaţi decât alte grupe de vârstă pediatrică, mai ales acum, când numărul cazurilor de reumatism articular acut la copilul şcolar a scăzut dramatic.

Miocardita din boala Kawasaki este o situaţie particulară, deoarece accentul fenomenelor fiziopatologice şi, deci, şi al manifestărilor clinice cade pe componenta de inflamaţie vasculară (vasculita), afectarea miocardului şi a pericardului, deşi obiectivă, nefiind predominantă clinic.

Tabloul clinic poate fi extrem de variabil ca spectru de gravitate, dar într-o formă clinică „completă", el este dominat de fenomene de insuficienţă cardiacă brusc instalată prin afectarea elementului contractil, cu tot cortegiul de simptome: anxietate, dispnee, dureri precordiale, fatigabilitate extremă, anorexie, transpiraţii, paloare. Examenul fizic pune în evidenţă cardiomegalie, raluri umede la auscultaţia plămânilor, tuse, tahicardie, tulburări de ritm, hepatomegalie. Suflurile, chiar dacă sunt percepute, sunt greu de interpretat la un copil la care nu se cunoaşte semiologia stetacustică anterioară îmbolnăvirii. În cărţile clasice se insista pe aspectul asurzit, „capitonat" al zgomotelor cardiace şi pe prezenţa ritmului de galop. Sincopa sau moartea subită pot fi fenomene inaugurale în miocardita acută.

Examinările paraclinice permit încadrarea diagnostică a bolnavului. Reactanţii de fază acută sunt pozitivi. *Radiografia cardio-pulmonară* evidenţiază cardiomegalie marcată (va fi distinsă de mărirea opacităţii cardiace prin epanşamentul pericardic, uneori asociat cu miocardita sau cardiomiopatia dilatativă primitivă sau secundară, eventualitate clinică mai rară decât la adult) (fig. 10.23 – A şi B). Staza pulmonară de diferite grade argumentează scăderea forţei de contracţie a ventriculului stâng. *ECG* îşi păstrează întreaga actualitate. Chiar dacă semnul clasic descris, de microvoltaj în toate derivaţiile, nu este totdeauna evident, anomaliile segmentului ST şi ale undei T sunt frecvent întâlnite, fiind expresia afectării pericardului din vecinătate sau a ischemie miocardice, prin afectarea inflamatorie a vaselor. Tulburările de ritm tip bloc AV tranzitor, alte blocuri intracardiace, blocul sinoatrial, extrasistolele din diferiţi centri ectopici

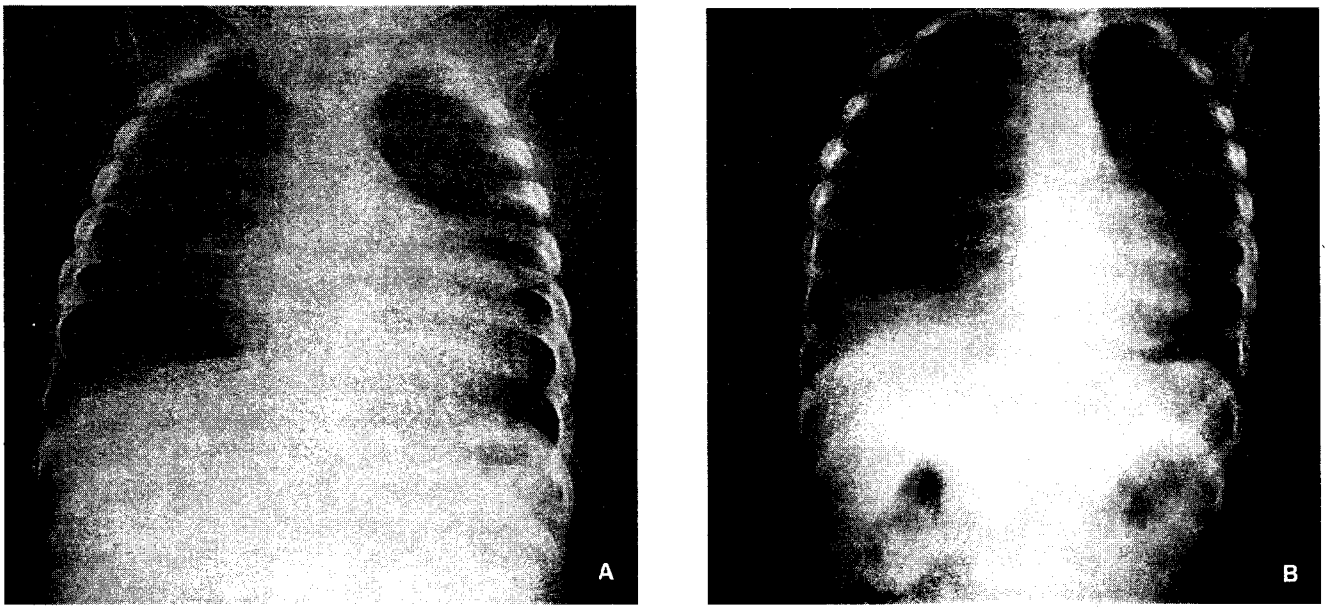


Fig. 10.23. A şi B. Miocardită acută virală la un sugar în vârstă de 7 luni. Radiografie cardiopulmonară. **A.** Cardiomegalie importantă prin hipertrofia arcului stâng. **B.** Cord de dimensiuni normale, după 16 săptămâni de tratament.

ventriculari (multifocale de obicei) pot completa datele obţinute pe ECG. *Ecocardiografia* constituie examenul cheie, care identifică dimensiunea ventriculului stâng, grosimea şi motilitatea peretelui ventricular, eventualii trombi intraventriculari, scăderea fracţiei de ejecţie şi de scurtare, eventual epanşament pericardic asociat care, în asociere cu celelalte semne ecocardiografice, pledează pentru diagnosticul de miocardită. *Enzimele musculare* (fosfocreatinkinaza, transaminazele) pot avea valori crescute, ca şi troponina T sau troponina I, dar standardul de aur pentru diagnosticul de miocardită rămâne *biopsia endomiocardică,* manevră invazivă devenită uzuală în practica pediatrică, de când este folosită în urmărirea cordului transplantat. Porţiunile de miocard vor fi recoltate din mai multe zone ale muşchiului ventricular, pentru a identifica şi modificările parcelare sau zonale, dar modificările histologice nu clarifică în nici un fel etiologia, cu excepţia cazurilor foarte rare de afectare miocardică parazitară (*Trichinella, Toxocara*). Criteriile histologice de diagnostic sunt reunite în aşa numitele criterii Dallas (1986), care analizează starea şi tipul infiltratului inflamator interstiţial, miocitoliza sau numai afectarea miocitelor, care îşi pierd structura şi striaţiile tipice, elementele de vasculită etc. Infiltratul cu polinucleare pledează pentru natura bacteriană, în schimb cel cu mononucleare este tipic pentru miocarditele virale şi cele prin mecanism imun (fig. 10.24., 10.25., 10.26.). Conform criteriilor Dallas, diagnosticul de miocardită este negativ dacă lipsesc miocitoliza şi infiltratul interstiţial cu celule mononucleare. Efectuarea unui examen PCR (*polymerase chain reaction*) pe fragmentele de biopsie endomiocardică poate identifica antigene specifice virusurilor incriminate, examen net superior cercetării anticorpilor virali serici prin metoda ELISA. Din păcate, multe miocardite rămân idiopatice în condiţiile din ţara noastră iar biopsia are meritul de a le distinge de cardiomiopatia dilatativă, cu care este adesea confundată dacă se utilizează doar restul examenelor anterior citate. Criteriul evoluţiei pe termen lung clarifică această dilemă de diagnostic, deoarece CMD este o boală progresivă, spre deosebire de miocarditele virale acute care sunt autolimitate în timp, dar pot genera tablouri clinice grave la nou-născutul şi sugarul mic fără boală congenitală asociată. Miocardita cu CMV este posibilă la sugarul mic sau la subiecţii imunosupresaţi infectaţi HIV, iar diagnosticul de certitudine nu este posibil decât identificând ADN viral specific pe fragmentul de miocard. În ciuda progreselor din medicina modernă, diagnosticul etiologic al miocarditei rămâne o provocare la copil, ceea ce pune sub semnul întrebării atitudinea terapeutică.

Tratamentul miocarditei este suportiv atât timp cât se acceptă natura autolimitată a bolii, dar evoluţia foarte lungă (săptămâni, luni), impune supraveghere activă îndelungată, până la remiterea cardiomegaliei şi revenirea la normal a parametrilor hemodinamici. În experienţa personală, această vindecare clinică, ECG şi ecocardiografică se obţine într-un interval de 12-18 luni. Tratamentul digitalo-diuretic este de bază, cu sublinierea că dozele de digoxin vor fi tatonate cu prudenţă, miocardul afectat de procesul inflamator fiind „mai sensibil", semnele de toxicitate digitalică putând apărea cu uşurinţă, chiar la doze corecte administrate, în limite terapeutice. Recomandarea recentă este aceea de a se administra doze mici de digoxin, deoarece medicamentul creşte expresia citokinelor proinflamatorii, care se

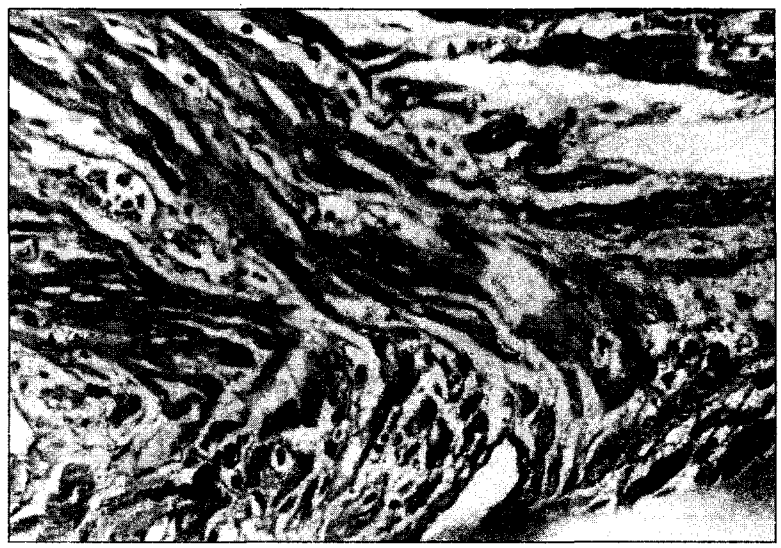


Fig. 10.24. Miocardită acută virală la un sugar în vârstă de 4 luni. Aspect histologic (col. HE). Se remarcă edem interstiţial, infiltrat inflamator între fibrele miocardice care sunt distorsionate, dezorganizate şi şi-au pierdut structura striată caracteristică.

eliberează copios în miocardul inflamat. Repausul la pat este recomandat copiilor mai mari, până la remiterea fenomenelor de insuficienţă cardiacă, iar activitatea sportivă va fi interzisă pe o durată mult mai lungă (1-2 ani) sau chiar definitiv. Medicaţia antiaritmică îşi poate găsi locul în tratamentul miocarditei dacă simptomatologia bolnavului o impune, dar şi aici prudenţa în recomandarea dozelor şi urmărirea bolnavului în mediu spitalicesc se impun. *Corticoizii* rămân o medicaţie extrem de controversată, deşi o doză de 1 mg/kcorp administrată timp de 2-3 luni, în perioada acută a bolii, pare benefică în special la sugar. Unii autori dezavuează această atitudine, iar referitor la alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene există consens în a fi contraindicate în perioada acută a bolii; ele pot fi eventual utilizate în perioada acestei foarte lungi perioade de convalescenţă, doar la copiii mari. *Clearance*-ul particulelor virale care anunţă vindecarea este favorizat de dezvoltarea anticorpilor neutralizanţi antivirali. Prednisonul se pare că inhibă creşterea titrului acestor anticorpi şi, astfel, întârzie vindecarea. Studii recente necontrolate aduc în discuţie beneficiul tratamentului cu medicamente imunosupresive, care ar favoriza rezoluţia componentei inflamatorii la nivelul muşchiului cardiac, dacă aceasta

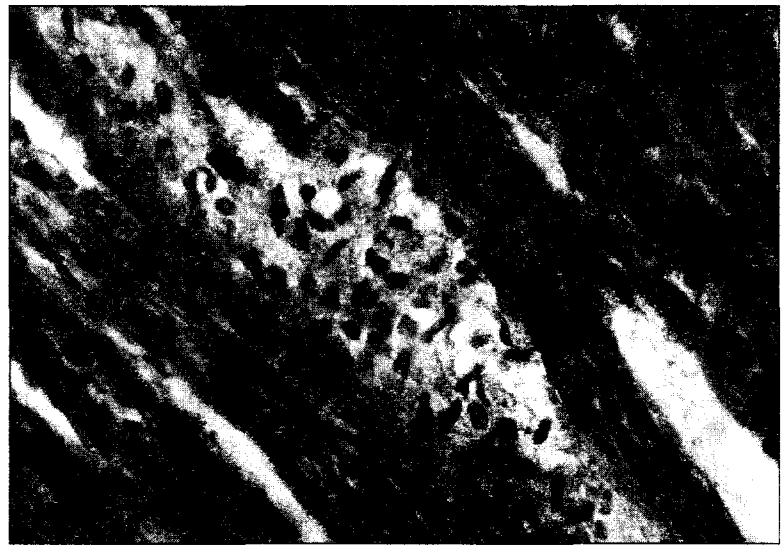


Fig. 10.25. Miocardită acută virală. Aspect histologic (col. HE, x63). Infiltrat inflamator cu limfocite şi macrofage care dislocă fibrele miocardice.

Fig. 10.26. Afectarea miocardică în SIDA. Aspect histologic (col. HE). Infiltrat inflamator cu pierderea structurii striate a miocitelor, care sunt palide, edem interstiţial.

evoluează în cadrul unei boli sistemice autoimune, şi nu în formele infecţioase sau postinfecţioase. *Terapia antivirală* se înscrie printre strategiile logice de tratament în miocardita virală. *Captoprilul şi alţi derivaţi ai inhibitorilor enzimei de conversie* ocupă în prezent un loc central în terapia de durată a insuficienţei cardiace, şi doze modice de 3 mg/kcorp în 2-3 prize au putut fi administrate timp îndelungat, fără incidente la copil. Atât în literatură cât şi în experienţa personală, *administrarea de gamaglobulină intravenos* a favorizat rezoluţia rapidă a disfuncţiei ventriculului stâng, în special la nou-născutul şi sugarul mic, în doze de 500 mg/kg. Aceste efecte benefice au fost observate la copil şi mai puţin la adult şi merită studii mai aprofundate, fiind un mijloc terapeutic nou şi aparent eficace într-un sindrom care poate avea evoluţie dramatică la sugar.

Evoluţia bolii este lungă. Monitorizarea complexă a bolnavului, care nu poate fi ţinut internat toată perioada care precede vindecarea, impune o relaţie de încredere reciprocă cu familia copilului şi revederea periodică a cazului. Situaţia este diferită dacă este vorba de afectarea miocardică din SIDA, care apare în stadiile terminale, este asociată sau nu cu infecţii oportuniste, se corelează cu scăderea numărului de CD4 şi anunţă sfârşitul apropiat al bolnavului.

Una dintre cele mai disputate teme din literatura recentă se referă la *relaţia cauzală şi temporală* dintre miocardita acută şi cardiomiopatia dialatativă (CMD), şi anume se discută dacă unele cazuri de CMD nu reprezintă de fapt un stadiu evolutiv tardiv al miocarditei sau, altfel spus, o miocardită nevindecată. Genomul enterovirusurilor, agenţi recunoscuţi în etiologia miocarditelor, a fost cert identificat în CMD. Experimental, s-a dovedit că, dacă mecanismele de apărare imună funcţionează neadecvat, replicarea virală în miocite persistă şi se realizează dilataţie cardiacă progresivă şi ireversibilă, CMD fiind stadiul final de evoluţie. Studiile experimentale pe modele murine sugerează relaţia dintre CMD şi un proces infecţios imun. În CMD s-a demonstrat prezenţa de autoanticorpi care reacţionează cu mitocondriile miocitare sau cu receptorii beta 1 adrenergici.

Relaţia dintre replicarea virală, imunitatea umorală, imunitatea celulară şi apariţia CMD rămâne a fi demonstrată în viitorul apropiat.

Pericarditele

Pericarditele sunt relativ rare la copil, fiind întâlnite la 2-3% dintre copiii internaţi. S-au înregistrat mutaţii importante în ultimele decenii, atât din punct de vedere etiologic (pericardita reumatică nu mai deţine primul loc ca frecvenţă), cât şi din punct de vedere diagnostic (ecocardiografia obiectivează cu uşurinţă epanşamentul pericardic).

Fiind o structură destul de rigidă, pericardul se adaptează destul de greu umplerii acute a cavităţii sale şi consecinţele hemodinamice se instalează în primul rând prin compresiunea acută a cordului (tamponada cardiacă). Sunt afectate atât debitul sistolic, cât şi întoarcerea venoasă. Cea mai importantă consecinţă hemodinamică este reducerea expansiunii diastolice a ventriculilor (insuficienţa cardiacă hipodiastolică). Nivelul critic al presiunii intrapericardice este de 10-15 mmHg. Pentru ca debitul cardiac să fie menţinut apare tahicardia, iar prin scăderea întoarcerii venoase creşte presiunea venoasă centrală. Volumul de lichid pericardic cu aceste consecinţe dezastruoase este de 30-100 ml la copil, având mare importanţă viteza de constituire a epanşamentului (nu se dispune de timp de adaptare).

Etiologie. Sindromul pericardic poate fi realizat în circumstanţe clinice variate. Astfel, *pericarditele*

bacteriene (septice) sunt relativ rare, dar extrem de grave, cei mai implicaţi germeni fiind *Staphilococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae.* Însămânţarea pericardului are loc în cadrul diseminării hematogene din septicopioemie.

Pericardita tuberculoasă se întâlneşte în perioada secundară a bolii, însămânţarea pericardului făcându-se pe cale limfatică, plecând de la adenopatiile mediastinale tuberculoase sau prin contiguitate (asocierea cu pleurezia tuberculoasă este frecventă). Dacă a trecut neobservată, pericardita tuberculoasă este la originea majorităţii cazurilor de pericardită constrictivă cronică.

Sunt descrise cazuri de *pericardită constrictivă* (fibroasă) postchirurgical (operaţii pentru corectarea bolilor congenitale de cord).

Pericardita reumatismală a scăzut mult ca frecvenţă, paralel cu regresiunea reumatismului post-streptococic. Se distinge prin evoluţia rapid favorabilă sub acţiunea corticoterapiei sistemice.

Pericardita complică 5% dintre cazurile terminale de SIDA.

Pericardita acută benignă (virală sau idiopatică), pare să deţină întâietatea în privinţa frecvenţei; virusul cel mai implicat este Coxsackie B, dar şi virusul gripal, adenovirusul şi virusul Echo tip 8 au fost identificate în etiologia ei. Afectarea miocardică asociată este constantă.

Pericardita din sindromul postpericardotomie s-a regăsit în 10-30% dintre cazurile de intervenţii chirurgicale pe cord deschis. S-a raportat similitudinea între această pericardită şi sindromul Dressler (descris în infarctul miocardic). Nu a fost descrisă la sugari şi s-a sugerat etiologia sa autoimună (debut la 2-3 săptămâni după intervenţie). Postoperator poate apărea însă şi pericardită adevărată prin însămânţarea pericardului în timpul sau după intervenţie. Epanşamentul pericardic se asociază relativ frecvent miocarditelor.

Pericardita uremică este o complicaţie terminală a insuficienţei renale cronice, apărută la bolnavii dializaţi.

Manifestări clinice. Sunt diferite în cele 3 variante clinice şi anatomo-patologice de pericardită.

Pericardita uscată (tip de descriere pericardita uremică) reprezintă adesea stadiul iniţial al unei pericardite lichidiene. Semnele cardinale – dispneea şi durerea precordială – sunt de severitate variabilă.

Frecătura pericardică este semnul cel mai caracteristic (superficială, „călare" pe zgomotele cordului), sistolo-diastolică, dând impresia unui du-te-vino, având maxim de auscultaţie pe marginea stângă a sternului sau mezocardiac, nu iradiază (se naşte şi moare pe loc), fugace, variabilă, cu caracter stetacustic asemănător frecăturii pleurale.

Pericardita lichidiană. Durerea precordială şi senzaţia de presiune toracică sunt semnele majore, având tendinţa de iradiere spre umărul stâng. Dispneea este superficială, iar asurzirea zgomotelor cordului este comună. În momentul apariţiei lichidului, frecătura pericardică dispare, în schimb, în funcţie de volumul lichidului, se instalează semnele de tamponadă (compresiunea cardiacă acută), anxietate, tahicardie, tahipnee, hipotensiune arterială, jugulare turgescente, hepatomegalie. Apariţia cianozei şi semnele de colaps sunt de mare gravitate.

Pericardita cronică constrictivă (numai în 50% dintre cazuri se poate evoca etiologia tuberculoasă, restul fiind de etiologie necunoscută sau postchirurgicale). Tabloul clinic se datorează exclusiv sindromului hipo-diastolic (sindromul Pick): hepatomegalie, jugulare turgescente, cianoză, puls paradoxal, tahicardie, în contrast cu radiografia cardio-pulmonară, care arată un cord cu silueta normală, cu calcificări pericardice (în special pe radiografia de profil) şi mişcări cardiace puţin vizibile radioscopic. Hepatomegalia, pregnantă la examenul clinic, îndreaptă atenţia spre o suferinţă hepatică primitivă, întârziind nedorit diagnosticul.

Diagnosticul paraclinic al pericarditei include radiografia (cardiomegalie cu aspect de cord în carafă), ECG (voltaj scăzut al complexelor QRS; cele mai caracteristice sunt modificările undei T ale segmentului ST, consecinţa ischemiei subepicardice) şi examenul ecocardiografic. Depistarea lichidului pericardic se face atât prin echo în modul M, cât şi prin echo 2D (fig.10.27 – A,B.C). Aspectul univoc al epanşamentului pericardic la ecocardiografie nu permite nici o sugestie privind etiologia.

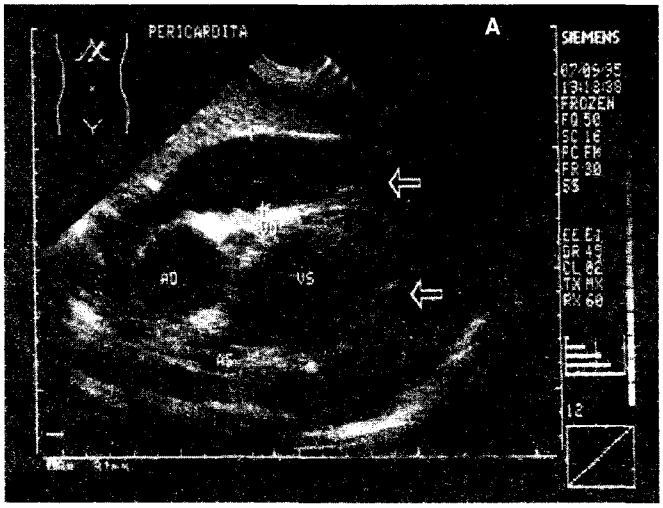
Semnele de inflamaţie, cu pozitivarea reactanţilor de fază acută sau hemoculturi pozitive, în pericarditele septice, întregesc tabloul biologic al pericarditelor. Puncţia pericardică este rareori necesară, pentru diagnostic etiologic sau decompresiune în tamponada cardiacă ameninţătoare de viaţă.

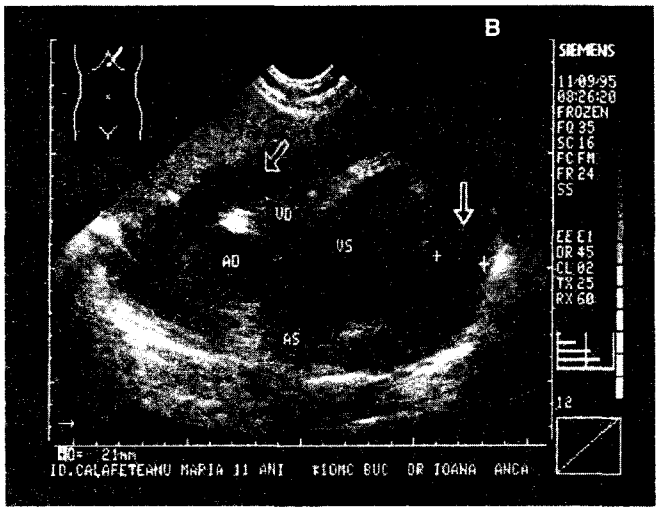
Tratamentul pericarditei este diferenţiat, în funcţie de etiologie. *Pericarditele septice* beneficiază de tratament medico-chirurgical. Tratamentul antibiotic se administrează în PEV după schemele recomandate în septicemie. Cea mai recomandată asociere este: cefalosporine de generaţia a III-a şi aminoglicozide. Durata tratamentului este de 4-6 săptămâni. Pericardiocenteza sau pericardotomia efectuată în mediul chirurgical şi urmată de drenaj pericardic pe tub completează terapia, evitând simfizele pericardice.

Pericardita tuberculoasă se tratează cu 3 tuberculostatice şi corticoterapie în doze moderate. În caz de pericardită constrictivă, doar pericardotomia chirurgicală vindecă bolnavul (măsură obligatorie!).

Pericardita reumatică se vindecă fără sechele după 1-2 săptămâni de corticoterapie (modificările ECG sunt durabile).

Pericarditele acute benigne se vindecă în câteva săptămâni, dar repetatele recăderi dau mai mult de lucru medicului şi denumirea de benignă nu este justificată în toate cazurile. Antibioticele sunt inutile, iar corticoterapia





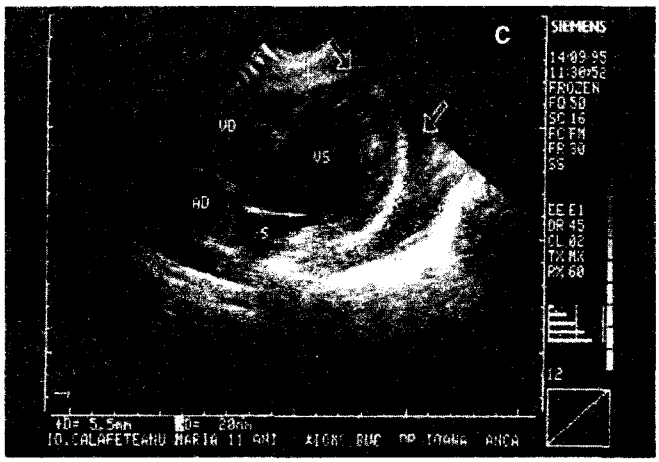


Fig. 10.27. A, B, C. Echo 2D într-un caz de pericardită supurată care a evoluat în cadrul unei septicemii stafilococice. În imaginile **A** şi **B** este evident epanşamentul pericardic extrem de abundent care realizează tamponada cardiacă. **C.** Sub tratament antibiotic, antiinflamator şi după drenaj pericardic, cantitatea de lichid pericardic în scădere, urmată de vindecare.

va fi rezervată cazurilor severe, căci favorizează indiscutabil recăderile. Indicaţia majoră este reprezentată de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene şi aspirină, care par suficiente în formele comune de boală.

Pericardita din SIDA anunţă stadiile terminale ale bolii şi beneficiază de tratament suportiv. Pentru sindromul postpericardotomie, vezi subcapitolul respectiv.

Tulburări de ritm şi de conducere

Definiţie. Situaţie clinică caracterizată prin modificarea succesiunii în timp a bătăilor cardiace sau/şi a relaţiei dintre activitatea etajului atrial şi ventricular ale inimii, induse de anomalii în formarea impulsului sau în transmiterea sa. Orice tulburare de ritm şi de conducere prezintă modificări ECG caracteristice, care permit diagnosticul, astfel că aceste tulburări sunt definite clinic şi ECG.

Cea mai practică încadrare a aritmiilor se bazează pe mecanismul lor de producere, deşi nu există nici o relaţie între etiologie şi tipul de aritmie. Aritmiile evoluează uneori la copii cu cordul indemn. Există, pe de altă, parte aritmii asimptomatice la copii cu boli cardiace. O parte dintre aceste aritmii pot deveni letale (tabelul 10.9.). Numai utilizarea aparatelor Holter poate aprecia exact impactul aritmiilor asupra mortalităţii la copil.

Ritmul cardiac normal este *ritmul sinusal,* în care impulsurile care comandă contracţiile inimii se nasc, cu o regularitate remarcabilă, din nodul sino-atrial, cu o frecvenţă caracteristică, legată de vârstă şi având un aspect tipic pe înregistrările ECG. Ritmul sinusal variază ca şi frecvenţă cu vârsta, starea de agitaţie a copilului (ţipăt, febră, frică); ritmul sinusal poate fi corect evaluat numai în somn (la sugar). Pentru declararea ritmului sinusal vor fi îndeplinite criterii clinice şi electrice. În mod normal, există o relaţie inversă între frecvenţa cardiacă şi debit/bătaie. Ritmurile foarte mari sau foarte mici au consecinţe hemodinamice.

Aritmiile se instalează în trei tipuri de circumstanţe:

1. Modificări ale automatismului centrului sino-atrial, care constau din accelerări (tahicardie) sau încetiniri (bradicardie) ale ritmului cardiac, mai rar inhibarea centrilor superiori de automatism şi intrarea în funcţie a centrilor inferiori.

2. Apariţia unor centri ectopici de automatism:
   - apariţia automatismului în fibrele miocardice care în mod normal sunt lipsite de această calitate;
   - centri de excitaţie patologică, aşa numite curente de frontieră, între zone de miocard afectate şi

Tabel 10.9. Aritmii potenţial letale la copil (după Bigger)

Tipul aritmiei	Entităţi clinice
1. Aritmii supraventriculare	Sindromul sinusului bolnav (*sick sinus syndrome*)
	Tahicardie supraventriculară
	Flutter atrial
	Fibrilaţie atrială
2. Sindromul Wolf Parkinson-White	Tahicardie supraventriculară
	Fibrilaţie atrială (WPW)
3. Aritmii ventriculare	Extrasistole ventriculare complexe
	Tahicardie paroxistică ventriculară
	Flutter ventricular
	Fibrilaţie ventriculară
4. Sindromul de QT prelungit	Torsada vârfurilor

zone sănătoase sau între două zone de miocard afectate în grade diferite.

3. Tulburările de conducere a impulsului, care se datorează alterării transmiterii normale a impulsului de la atrii la ventriculi. Aritmiile la copil sunt plurietiologice, spre deosebire de adult, unde sunt generate aproape exclusiv de cardiopatia ischemică. Cele mai grave aritmii la copil apar în cardiomiopatii, boli congenitale de cord, reumatism articular acut şi miocardită acută.

Clasificarea clinică cea mai simplă împarte aritmiile în două grupe: cu ritm regulat sau neregulat, sau cu ritm rapid (tahicardii) sau lent (bradicardii) fiecare dintre acestea din urmă putând evolua cu ritm regulat sau neregulat.

Tulburări ale formării impulsului în nodul sino-atrial

Tahicardia sinusală. Impulsul porneşte din nodul sino-atrial, dar frecvenţa este mai ridicată decât normalul pentru vârstă, în timp ce complexele electrice au un aspect normal pe ECG (identice cu ritmul sinusal). Auscultaţia: ritm regulat, dar tahicardic. Tahicardia sinusală este variabilă ca frecvenţă (110-180 bătăi/minut, maximum 200). Există diferenţe de 10-15 bătăi/minut de la o examinare la alta. Tahicardia se întâlneşte în febră, stări emoţionale, exerciţiu fizic, anemie gravă, şoc hipovolemic sau unele intoxicaţii (beladonă, cafeină, efedrină), insuficienţă cardiacă de orice etiologie; apare, de asemenea, la întreruperea corticoterapiei de durată. Nu necesită alt tratament decât cel al bolii de bază. În anumite situaţii se pot recomanda beta-blocante (propranolol), dar se ţine seama că acestea au acţiuni inotrop negative.

Bradicardia sinusală. *Pacemaker*-ul este nodul sino-atrial, dar frecvenţa de descărcare a impulsurilor este mică, sub normalul pentru vârstă. ECG evidenţiază complexe cu morfologie normală, dar mai rare (intervalul T-P alungit). Ritmul este regulat, dar bradicardic. Se consideră bradicardic un ritm < 100/minut la sugar şi sub 80 de bătăi/minut la copil (< 60 bătăi/minut la adult). Bradicardia sinusală apare fiziologic în timpul somnului, la sportivi, în condiţii de stimulare vagală, în cardita reumatismală (a 2-a săptămână de boală), în hipertensiunea intracraniană (tumori cerebrale), hipertensiunea arterială fără insuficienţă cardiacă, febră tifoidă, hiperpotasemie, intoxicaţii cu digitalice, supradozaj de betablocante, deprimante ale SNC, morfină; a mai fost descrisă în uremie şi hipotiroidie.

Pentru a diferenţia clinic diferitele tipuri de bradicardie, bolnavul se supune unui exerciţiu fizic şi se constată următoarele: bradicardia sinusală, dar şi alte tipuri de bradicardii (ritmul nodal, blocul AV de gradul I şi II) îşi cresc frecvenţa (fără vreo relaţie matematică), în timp ce în blocul sino-atrial frecvenţa se dublează, iar în blocul AV de gradul III frecvenţa cardiacă nu se modifică. Tratamentul bradicardiilor severe impune administrarea de preparate atropinice (inhibitoare ale tonusului vagal).

Aritmia sinusală este o tulburare fazică a ritmului de descărcare a impulsului din nodul sino-atrial, alternând frecvenţe înalte cu frecvenţe joase. Activitatea *pacemaker*-ului este neregulată şi impulsurile sunt eliberate la intervale variabile. Clinic, se manifestă ca ritm neregulat, iar pe ECG intervalul T-P variază ca durată. Toate undele P sunt identice, deoarece toate impulsurile iau naştere în nodul sinusal. Modificarea de ritm se face în detrimentul segmentului T-P (timp diastolic). Segmentele P-T sunt egale, iar intervalele T-P sunt neregulate. Acest tip de aritmie este relativ frecvent întâlnit la copil, în special la adolescent, cel mai des ca aritmie respiratorie (ritmul cardiac creşte în inspiraţie şi scade în expiraţie). Se datorează predominenţei tonusului vagal. Exerciţiul fizic aboleşte această tulburare, care nu necesită nici un fel de tratament.

Sindromul de Q-T prelungit (*long Q-T syndromme*). Durata normală a intervalului QT pe ECG este considerată a fi de 0,44 secunde sau, într-o altă exprimare, de 435 ± 40 msec, chiar dacă ne referim la QTc (QT corectat). Pentru adulţi, se acceptă încă valoarea normală de 0,46 sec pentru bărbaţi şi 0,47 sec pentru femei

(Braumwald, 2001). Prelungirea intervalului QT poate fi asociată cu aritmii severe, cauzatoare de moarte şi în pediatrie a fost şi există încă o mare presiune pentru identificarea noi-născuţilor cu sindrom de QT prelungit care ar putea fi la originea unor cazuri de moarte subită la sugar. S-a recomandat chiar screening-ul ECG al tuturor nou-născuţilor, dar s-a ajuns la concluzia că aceasta ar fi extrem de costisitor, ar alarma un număr foarte mare de părinţi şi medici şi nu ar aduce beneficii practice, deoarece, chiar şi în cazurile depistate la timp, nu se cunoaşte nici un fel de tratament preventiv eficient. Tratamentul prelungit cu betablocante, care reduce incidenţa aritmiilor ameninţătoare de moarte, ar trebui administrat inutil unui număr de 100 de copii, pentru a salva eventual 2 copii de la o aritmie catastrofală. Se admite însă că riscul de moarte la prima criză se ridică la 2-20% şi că este posibil să existe şi episoade de aritmie neletală, care rămân necunoscute. Pediatrii admit însă că prelungirea intervalului QT pe ECG este un factor de risc pentru moarte subită la sugar.

Sindromul de QT prelungit se împarte, din punct de vedere etiologic, în două categorii, şi anume sindromul de QT prelungit congenital şi cel dobândit. Pentru formele congenitale se admite o bază genetică reprezentată de afectarea mai multor gene, situate pe cromozomi diferiţi, care controlează canalele de potasiu sau sodiu. Majoritatea acestor defecte se transmit autozomal dominant (pot fi regăsite la unul dintre genitori), dar sunt şi anomalii care se transmit autozomal recesiv. Existenţa unor gene multiple dovedeşte heterogenitatea genetică a sindromului de QT prelungit. Cea mai mare prelungire a intervalului se întâlneşte în anomalia genei situată pe cromozomul 3 (LQT3-SCN5A). Sediul genei de pe cromozomul 3 este 3q21-24, dar pot fi întâlnite anomalii genetice şi pe cromozomii 11, 7, 4 şi 21. Alungirea QT de cauză negenetică (dobândită) este datorată unor medicamente, dintre care citãm: sotalol, amiodaronă, disopiramidă, cisaprid, antidepresive triciclice, astemizol şi terfenadină.

Identificarea sindromului de QT prelungit are loc uneori cu ocazia unor sincope, interpretate greşit ca o criză de convulsii, apărute la un copil asimptomatic anterior. Unele mutaţii sunt mai reputate decât altele în ce priveşte riscul de aritmie (torsada vârfurilor). Stresul fizic (efort) sau tensiunea psihică poate prelungi intervalul QT în formele fruste, de aceea sportul de performanţă trebuie contraindicat acestor copii.

Tratamentul sindromului de QT prelungit. Pentru copiii cu formă congenitală de alungire a intervalului QT, care sunt asimptomatici, fără anamneză de sincope sau morţi subite în familie, nu se recomandă tratament. Dacă aceste elemente există în familie, cardiologii recomandă tratamentul cu betablocante în cea mai mare doză tolerată, eventual asociate cu antiaritmice din grupa I B. In extremis, se recomandă implantarea unui cardioverter-defibrilator. Cunoaşterea acestei entităţi se impune în ţara noastră, unde noţiunea este puţin răspândită în rândul pediatrilor practicieni şi pare prudent ca, în cazul, foarte frecvent, al refluxului gastro-esofagian la sugar, să se practice ECG de control înainte şi după instituirea tratamentului de durată cu cisaprid, deşi unele studii serioase au confirmat prelungirea intervalului QT sub acţiunea cisapridului, dar niciodată la valori atât de mari încât să pericliteze viaţa pacientului. Prudenţa este însă necesară.

Aritmii cu centri ectopici (în afara nodului sino-atrial)

Aritmia extrasistolică se caracterizează prin apariţia unor contracţii miocardice precoce (faţă de ritmul sinusal de bază), având ca punct de plecare un focar ectopic. După sediul focarului ectopic, extrasistolele (ES) se clasifică în atriale, nodale sau ventriculare. Ritmul cardiac perceput auscultator este neregulat, cu bătăi mai puternice precedate de o pauză mai lungă. Dacă ES sunt foarte frecvente, alura ventriculară este de 140-160/minut şi ritmul este neregulat.

Traseul ECG este specific modificat şi întreruperea regularităţii *ritmului sinusal* este sesizată cu mare uşurinţă. ES sunt mai frecvente la adult; la copil ele se întâlnesc cu o frecvenţă de 0,6% la nou-născut şi de 2,2% la copilul şcolar.

Formarea unor impulsuri aberante se traduce printr-o contracţie miocardică precoce, care influenţează activitatea ritmică a nodului sinusal, intercalându-se sistole supranumerare (ES), dacă impulsul intervine în afara perioadei refractare. Contracţia comandată de acest impuls nu are eficacitatea obişnuită (din cauza diastolei ventriculare prea scurte), în timp ce următoarea contracţie este mai viguroasă, fiind precedată de o pauză compensatorie (diastola prelungită). De obicei, contracţia prematură, slabă, nu este sesizată de bolnav, în timp ce el percepe bătaia puternică ca pe o palpitaţie.

Deoarece sediul contracţiei precoce este altul decât *pacemaker*-ul sinoatrial, contracţia prematură este precedată pe ECG de o undă P cu morfologie diferită decât a ritmului de bază. Configuraţia normală a complexului QRS este dovada unei ES supraventriculare în timp ce absenţa undei P şi un complex QRS distorsionat, bizar, pledează pentru originea ventriculară a ES.

Extrasistolele atriale (ESA) au caracterul esenţial de contracţie prematură. Sediul de formare a impulsului este un focar ectopic atrial. În 60% dintre cazuri sunt asimptomatice, în 68% dintre cazuri însoţesc boli congenitale de cord. Frecvent apar la copii cu cord sănătos. Unda P pe ECG are morfologie diferită, dar impulsul ectopic reuşeşte să depolarizeze atriile într-un fel analog impulsului normal, astfel că nodul atrioventricular (nodul AV) captează şi transmite impulsul exact ca şi cum unda P ar fi normală. Focarul ectopic poate fi situat oriunde între nodul sinusal şi nodul AV. Intervalul

PR este prelungit, complexul QRS are morfologie normală. Ciclul precedent ESA precum şi ciclul următor au o lungime totală inferioară ciclurilor normale. ESA se caracterizează prin pauza compensatorie, iar intervalul TP care urmează ES este mai lung decât intervalul dintre două contracţii normale. Când ESA apar pe cord sănătos şi nu sunt foarte frecvente, nu necesită tratament.

Extrasistolele nodale (joncţionale). Apar prin descărcarea ectopică a nodului AV. ECG înregistrează un complex QRS cu morfologie normală. El apare mai precoce şi nu este precedat de unda P. Activarea electrică a atriilor se face în sens invers (conducere retrogradă). Depolarizarea retrogradă a atriilor duce la înregistrarea undelor P negative, în derivaţiile unde ele ar trebui să fie pozitive. Unda P negativă poate preceda, urma sau poate fi înglobată complexului QRS, intervalul de cuplare cu contracţiile ventriculare normale fiind constant. ES survin pe cord sănătos (la nou-născut şi adolescent) sau pe cord bolnav (miocardită, intoxicaţie cu digoxin, imipramină, postoperator). Ritmul joncţional postoperator este relativ frecvent întâlnit, dar de obicei este tranzitor şi nu necesită intervenţie terapeutică. Se descoperă de obicei întâmplător, alteori deoarece adolescentul se plânge de palpitaţii. 60% dintre copii sunt asimptomatici.

Extrasistolele ventriculare (ESV) reprezintă cea mai frecventă tulburare de ritm întâlnită la copil (25%), având o incidenţă maximă între 8-18 ani, 70% dintre cazuri fiind asimptomatice. Ele iau naştere dintr-un focar ectopic situat în miocardul ventricular. Pe traseul ECG, unda P nu precede contracţia prematură, pentru că un centru ectopic ventricular nu realizează niciodată activarea retrogradă a atriilor. ESV apare precoce în ciclu (înaintea momentului în care se aşteaptă apariţia undei P). ESV stângă are aspect electric de bloc de ramură dreaptă cu QRS lărgit peste 0,12 secunde, cu alterarea secundară a segmentului ST-T şi opoziţia QRS-T. ESV dreaptă se caracterizează prin QRS lărgit pozitiv cu unda T negativă în DI şi QRS negativ şi T pozitiv în DIII. Impulsul nu urmează sistemul de conducere hissian, de aceea viteza de conducere a impulsului este mai lentă (miocardul transmite impulsul cu o viteză de 0,4 m/s, pe când în sistemul de conducere al inimii viteza este de 2-4 m/s). În consecinţă, în ESV complexul QRS este larg, deoarece focarul ectopic se găseşte în unul din ventriculi, iar celălalt nu se contractă simultan. De aceea, deflexiunile în ESV sunt foarte înalte şi foarte profunde. ESV se pot cupla cu una sau mai multe bătăi cardiace normale şi atunci se înregistrează bigeminism (ESV alternează cu bătăi cardiace normale) sau trigeminism (alternează o ESV cu două bătăi normale). Toate ESV care pornesc din acelaşi loc au acelaşi aspect pe traseul ECG (ES unifocale). Dacă ele iau naştere din focare ectopice diferite, au morfologie diferită a complexului QRS (ES multifocale).

ESV pot apărea şi pe cord sănătos, dar ele pot atrage atenţia asupra unei boli miocardice (0,8-1,8% dintre indivizii sănătoşi prezintă ESV benigne, cu sediul obişnuit în peretele anterior al ventriculului drept). Acestea au o mare tendinţă de variabilitate privind intervalul de cuplare cu contracţiile ventriculare normale. Prolapsul de valvă mitrală este frecvent asociat cu ESV benigne. Acestea nu necesită tratament specific. ESV au semnificaţie clinică atunci când se asociază cu o boală de cord evidentă, dacă sunt bigeminate, multifocale, dacă sunt suprapuse peste unda T (situate în timpul unei perioade vulnerabile a miocardului, putând apărea tulburări de ritm periculoase). Un grup de peste 6 ESV/minut trebuie să trezească atenţia medicului şi trebuie interpretat ca un element de gravitate.

Tratamentul presupune abolirea sau îndepărtarea focarului ectopic, tratamentul bolii organice asociate, a eventualelor dezechilibre hidroelectrolitice (hipopotasemie), corecţia toxicităţii digitalicelor (dacă este cazul) şi terapia specifică. Se vor evita factorii precipitanţi (alcool, cofeină), la adolescenţi. Terapia specifică în formele acute constă în lidocaină (xilocaină), i.v. în bolus, mexiletin sau procainamidă, iar pentru formele cronice amiodarona, mexiletin, disopiramida (vezi tabelul 10.10.).

Tahicardii non-sinusale heterotope. Sunt incluse în acest grup aritmii cu ritm rapid, care iau naştere din focare ectopice. Pot avea ritm regulat sau neregulat. Cunoaşterea locului de formare a impulsului este esenţială pentru diagnostic şi tratament.

Tabel 10.10. Clasificarea medicamentelor antiaritmice după efectul electrofiziologic (Vaugham-Wiliams)

Clasa I: Stabilizatori de membrană
1a
Chinidina
Procainamida
Disopiramida
1b
Lidocaina
Mexiletin
Ethmozine
Tocainida
1c
Encainida
Flecainida
Propafenona
Clasa II: Antagonişti ai receptorilor adrenergici
Propranolol
Clasa III: Inhibitori preferenţiali ai fluxului potasic
Amiodarona
Sotalol
Clasa IV: Inhibitori ai fluxului calcic
Verapamil

Tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV). Este una dintre cele mai frecvente tipuri de aritmii întâlnite la copil, inclusiv la sugar şi chiar la nou-născut (în acest caz, debutul este de obicei intrauterin şi diagnosticul se face prenatal, prin ecocardiografie fetală). Se caracterizează clinic prin ritm cardiac foarte regulat şi foarte rapid (peste 200-250 bătăi/minut). Impulsul ia naştere într-un centru ectopic situat supraventricular. Debutul este brusc şi este perceput de bolnav (pentru sugari de către anturaj). ECG înregistrează un ritm rapid foarte regulat, cu complexe QRS normale, unda P există, dar are formă anormală (impulsul ia naştere într-un focar ectopic). Din cauza scurtării extreme a diastolei, undele T şi P formează adesea o undă unică, complexele QRS, de morfologie normală, pot fi urmate de subdenivelare ST şi undă negativă, sugerând suferinţa miocardică ischemică (irigaţie miocardică deficitară în timpul diastolei foarte scurte).

Dacă focarul ectopic este situat joncţional, stimularea atriilor se face retrograd şi undele P inversate pot fi situate imediat înainte sau după complexul QRS (care păstrează morfologie normală). De fapt, nu este esenţial să diferenţiem tahicardia paroxistică atrială de cea joncţională, deoarece ambele au aceeaşi semnificaţie patologică şi se tratează identic. Apariţia unei crize de TPSV în copilărie este posibilă la una din următoarele 3 categorii de bolnavi:

a. Sugari sub vârsta de 4 luni (inclusiv nou-născuţi, la care TPSV debutează de fapt intrauterin), mai frecvent la copiii de sex masculin, cu cord clinic indemn, cu o frecvenţă de 0,4% din totalul aritmiilor. Debutul este brutal şi nu totdeauna sesizat de familie, dar prelungirea crizei peste 24 de ore favorizează apariţia semnelor de insuficienţă cardiacă hipodiastolică. Sugarul devine extrem de agitat, anxios, palid, transpiră, are extremităţi reci, este dispneic, foarte tahicardic şi are hepatomegalie (ficatul palpabil la 4-5 cm sub rebordul costal). Anorexia este cvasitotală şi, frecvent, copilul este febril, ceea ce îndreaptă atenţia medicului către o afecţiune infecţioasă. Radiografia cardiopulmonară obiectivează cardiomegalia, iar pe ECG se înregistrează un traseu tipic.

b. Copiii trecuţi de vârsta de 1 an pot face crize de TPSV pe cord sănătos sau dacă suferă de boli congenitale de cord, anomalia Ebstein fiind cea mai reputată în a favoriza aritmia (dilataţia enormă a atriului drept caracteristică acestei malformaţii congenitale fiind un factor favorizant). Mai rar, rabdomiomul atrial (scleroza tuberoasă) este la originea crizei. Copilul prezintă crize de pierdere a conştienţei, vărsături, dureri abdominale şi febră; decompensarea cardiacă nu se mai instalează aşa de uşor ca la sugari. Aceste cazuri au o mai mare tendinţă de recidivă a crizei şi presupun menţinerea îndelungată a unui tratament medicamentos profilactic (amiodarona).

c. Copiii care au sindrom Wolf-Parkinson-White (WPW), fără nici o predominanţă de sex sau vârstă, au o mare tendinţă de a prezenta crize de TPSV. WPW este cel mai cunoscut dintre sindroamele de preexcitaţie ventriculară. Ar putea fi încadrat în boli cu tulburare de conducere intracardiacă a impulsului, care nu generează însă încetinirea impulsului, ci accelerarea acestuia.

Excitarea ventriculului are loc mai precoce decât era de aşteptat, deoarece unda de excitaţie ajunge la ventricul atât pe căi preformate cât şi pe căi de conducere accesorii (inexistente la indivizii normali). Există adevărate *punţi* între atrii şi ventriculi, care scurtcircuitează nodul AV şi fasciculul Hiss. Este vorba de fasciculul Kent, care leagă direct atriul de ventricul. Caracteristica cea mai pregnantă a acestor căi accesorii este că au *o perioadă refractară scurtă*, deci stimularea lor se face mai repede, dând denumirea de *sindrom de preexcitaţie*. În 33% dintre cazuri, WPW este asociat unor boli congenitale de cord, cardiomiopatiei obstructive, dar sunt descrise şi cazuri familiale. Din punct de vedere clinic, în afara crizelor de TPSV nu există nici o simptomatologie. Diagnosticul se susţine pe ECG, care are traseu specific modificat, fiind caracterizat prin: PR scurtat, complex QRS lărgit şi prezenţa undei Δ. Cu cât preexcitaţia este mai importantă, cu atât complexul QRS este mai lărgit; unda Δ se datorează activării premature a unor regiuni limitate de miocard. Impulsul normal trece concomitent pe căile preformate, dar cu viteză mai mică decât prin fasciculul accesor. Ajunsă la ventricul, excitaţia urmează căile normale de activare, de aceea complexul QRS este cvasinormal, doar cu baza lărgită prin includerea undei Δ la baza sa. Se constată că acest sindrom, cu expresie ECG tipică, poate fi intermitent, fluctuent şi, în evoluţie, s-au constatat şi cazuri de dispariţie a *pattern*-ului WPW. În 50% dintre cazuri se poate spera la dispariţia spontană a sindromului de preexcitaţie, dar rămâne riscul reapariţiei crizelor de TPSV (ceea ce denotă că fasciculul rămâne permeabil excitaţiei în sens retrograd, permiţând un circuit de reintrare). Calea nodo-hissiană este „împrumutată" în sens anterograd şi calea accesorie în sens retrograd (tahicardie ortodromică). Nu toţi pacienţii cu WPW fac crize de TPSV în copilărie, dar pot face crize de flutter sau fibrilaţie la vârsta adultă sau chiar în adolescenţă. Cazurile de WPW asociat cu boli congenitale, care necesită intervenţie chirurgicală, tolerează prost crizele de tahicardie apărute postoperator. Pentru evitarea complicaţiilor, este preferabil ca fasciculele accesorii să fie secţionate intraoperator.

Prima metodă utilizată de ablaţie a căilor accesorii a fost *fulguraţia*, care presupune un şoc electric endocavitar de mare energie, cu preţul unor efecte secundare nedorite, deloc neglijabile. Tehnica nouă, prin *curenţi de radiofrecvenţă*, tinde să înlocuiască tehnica precedentă. Se utilizează distrucţia terapeutică a căilor accesorii în WPW, dar şi a focarelor de TPSV, sau întreruperea conducerii AV prin căile nodo-hisiene (când sediul tahicardiei paroxistice este joncţional). Efectul terapeutic al radiofrecvenţei se bazează pe efectul termic

(producerea de căldură realizată cu un curent electric). Din punct de vedere anatomopatologic, procedeul antrenează o denaturare a proteinelor, o disoluţie a membranei celulare şi ruptura nucleului, urmată de necroză, coagulare şi fibroză. Radiofrecvenţa utilizează un generator şi un cateter specific într-o configuraţie monopolară, cu un electrod endocavitar şi o placă toracică. Durata procedurii este variabilă (1-2 ore), în funcţie de dificultatea de a localiza sediul anatomic ce urmează a fi blocat. Riscul embolic inerent tehnicii poate fi anihilat asociind antiagregante plachetare. Succesul metodei depinde direct de precizia de localizare a fasciculului accesor (ECG endocavitar care înregistrează depolarizarea fasciculului Kent, potenţialul ventricular care se înscrie la debutul undei Δ, cel mai scurt timp de conducere AV şi ritmul reciproc ortodromic). Tehnica este eficace şi puţin agresivă, asigurând confort bolnavului şi medicului (securitate maximă pentru bolnav). Eficacitatea este de 98%. Doar în 30% dintre cazuri s-au semnalat recidive presupunând reinterventii. Acest tip de tratament a devenit recent posibil şi în ţara noastră.

Tratamentul TPSV. Crizele de TPSV care evoluează la sugarul mic necesită o serie de măsuri, care se aplică în trepte. Primele măsuri constau din manevre de stimulare vagală, având drept scop crearea unui bloc AV tranzitor prin hipertonie parasimpatică. În acest fel, se întrerupe circuitul de autoîntreţinere care trece prin calea nodo-hissiană. Se va evita compresiunea globilor oculari la sugari, ca şi masajul unilateral al glomusului carotidian. Cea mai recomandată metodă este aceea de a se aplica pe faţa sugarului, pentru o perioadă scurtă, de 20 secunde, un sac de plastic (sau ţesături) în care se află cuburi de gheaţă. Această manevră de stimulare vagală poate stopa o criza de tahicardie paroxistică. Exista şi varianta de stimulare vagală pe cale chimică. Se va injecta i.v. rapid adenozin-trifosfat (ATP, produsul commercial Stryadine®), în doză de 1 mg/kg. Copilul va fi monitorizat continuu ECG şi injectarea se va face sub monitor. De obicei, în câteva secunde, bolnavul intră în ritm sinusal, ceea ce este uşor de demonstrat pe ECG. Dacă se instalează bradicardie nedorită, este prudent să avem pregătită o seringă cu atropină, pentru a interveni rapid. Testul cu Stryadine® poate servi la precizarea diagnosticului, dar efectul este de scurtă durată şi curând criza se reinstalează. Pentru a evita aceasta, se administrează, practic concomitent, amiodarona (Cordarone) în doza iniţială (de atac) 500 mg/m^2, după care doza se scade progresiv.

Cea mai practicată metodă de oprire a crizei de TPSV este administrarea de digoxin i.v. De obicei, se administrează o doză de atac egală cu 0,06 mg/kg (sub 2 ani) şi 0,03 mg/kg (peste 2 ani). Din doza de atac se administrează iniţial jumătate i.v., urmând ca restul dozei să se administreze în 2 prize, la 12 şi 24 ore. De obicei, bolnavul iese din criză în 1-2 ore şi pe ECG se înscrie un sindrom post-tahicardic, cu unde P ample şi gigante, cu alternanţe ST-T. Crizele foarte severe şi foarte rebele necesită cardioversie sincronă. Verapamilul i.v. este practic interzis la sugar. Dacă este vorba de prima criză de TPSV, dacă sugarul are sub 5 luni, dacă nu există WPW şi nici o cardiopatie subiacentă, iar asistolia a fost uşoară, nu este necesar tratament de întreţinere. Dacă este necesar, tratamentul de întreţinere se face cu digoxin p.o. în doze de 1/4-1/10 din doza de atac sau 100 mg/24 ore (se calculează doza adultului care se împarte la suprafaţa corporală a acestuia – 1,73 m^2 – şi valoarea care rezultă se înmulţeşte cu suprafaţa corporală a copilului, calculată după formule sau tabele). În fine, pentru recidivele repetate intră în discuţie şi alte variante terapeutice ca beta-blocantele (propranolol), propafenona şi flecainida (din clasa I de antiaritmice) sau sotalol şi cordarone (din clasa a III-a).

Tratamentul crizei de TPSV la copilul mare este uşor diferit. În primul rând că manevrele de stimulare vagală sunt mai eficiente şi se pot folosi cu mai mult succes. Stryadina şi verapamilul i.v. (0,1 mg/kg) se dovedesc extrem de eficace. Unii autori preferă ca după manevrele de stimulare vagală să continue cu o doză de încărcare p.o. de amiodaronă (1000-1250 mg/m^2). Dacă criza se repetă, tratamentul de întreţinere va fi centrat pe preparate digitalice. Numai în caz de recidive se va recurge la propafenonă sau flecainidă. *Dacă substratul TPSV este WPW, preparatele digitalice sunt formal contraindicate, deoarece acestea scurtează perioada refractară a fasciculului accesor şi deprimă conducerea impulsului pe căile normale, favorizând astfel conducerea excitaţiei pe căi anormale.* Deci, în crizele de TPSV survenite la cei cu WPW se va recurge la antiaritmice nedigitalice (disopiramid, flecainidă, amiodaronă, verapamil, propafenonă).

Tahicardia paroxistică ventriculară (TPV) este declanşată de un focar ectopic ventricular, antrenând o frecvenţă de 150-250 bătăi/minut. Din punct de vedere clinic se remarcă un ritm cardiac foarte rapid, regulat, care influenţează vizibil starea generală a bolnavului, iar pe ECG se înregistrează o alternanţă rapidă de complexe QRS lărgite, croşetate, urmate de unda T negativă. Opoziţia QRS-T denotă o stare deplorabilă a miocardului. Unda P lipseşte întotdeauna, pentru că focarul ectopic ventricular nu declanşează retrograd activarea atrială. Insuficienţa cardiacă se înregistrează în 60% dintre cazuri. TPV se întâlneşte în boli cardiace severe (miocardite, miocardopatii primitive sau secundare – talasemie, intoxicaţii cu digitală sau imipramină, tumori cardiace (rabdomiom), prolaps de valvă mitrală, sindrom de QT prelungit). Există o formă benignă de TPV la adolescent, cunoscută sub numele de boală ventriculară Bouveret. Foarte grave sunt crizele apărute în tetrada Fallot operată.

Torsada vârfurilor este o variantă particulară de tahicardie ventriculară, care începe cu complexe

ventriculare lărgite, urmată de complexe ventriculare foarte variate. Crizele au durată variabilă şi se remit spontan. Au frecvente recăderi şi uneori se transformă în fibrilaţie ventriculară.

Tratamentul TPV se face cu lidocaină 1% i.v. injectat lent (5-20 minute) în doză de 1 mg/kg. Doza de întreţinere recomandată este de 1 mg/m^2/minut, administrată pe injectomat. Unii pediatri reţin această metodă pentru cazuri excepţionale, existând risc de comă, convulsii şi somnolenţă. Se pare că atenţia pediatrilor se îndreaptă acum către amiodaronă, care se va administra în doză unică, de 500 mg/m^2/24 ore.

Amiodarona (Cordarone, Cordamin) se livrează în comprimate de 100-200 mg. Este un coronarodilatator care are şi proprietăţi antiaritmice prin prelungirea potenţialului de acţiune al fibrelor cardiace, datorită încetinirii curentului potasic, fără modificarea curentului de Na^+ şi Ca^{++}. Drogul creşte perioada refractară şi scade excitabilitatea miocardului la nivelul atriilor, nodului AV şi ventriculilor. Efectul bradicardizant apare prin rărirea automatismului sinusal, scăderea conducerii sinoatriale, atriale şi nodale. Nu modifică conductibilitatea la nivelul ventriculului. Ca o caracteristică specială, se notează creşterea duratei perioadei refractare prin căile accesorii. Este indicată în TPSV, tahicardia joncţională sau din WPW, în TPV şi ESV. Se va recurge la amiodaronă iniţial sau dacă celelalte antiaritmice au rămas ineficace. Se recomandă o doză mare de atac, până se obţine impregnarea tisulară, urmată de o doză de întreţinere, care să fie doza minimă eficace. Contraindicaţii: bradicardia sinusală cu bloc sinoatrial, bloc AV de gradul II, bloc de ramură, boala sinusului (risc de stop cardiac), distiroidiile sau antecedentele tiroidiene. Dintre efectele nedorite se pot cita hipo- sau hipertiroidie (necesită dozare de T_3 şi T_4, TSH în timpul tratamentului), depozite corneene, nevrita optică. În cursul tratamentului cu amiodaronă apar modificări ECG: alungirea intervalului QT (efect cordaronic), care denotă impregnare terapeutică şi nu toxicitate. Se poate asocia cu preparate digitalice, dar nu se asociază cu betablocante sau verapamil (care potenţează tulburările de conducere şi scad automatismul). Există, de asemenea, risc de torsada vârfurilor. În aritmii ventriculare la copilul mare se poate administra i.v., în doză de 5 mg/kg în 20-120 minute, apoi 15 mg/kg după 24 de ore, timp de 2-5 zile. Efectul terapeutic maxim se aşteaptă după 48 de ore. Doza curentă de atac la adult este de 600 mg/24 ore (8-10 zile), urmată de 200 mg/24 ore, 5-7 zile. Se vor face corecţii, în funcţie de suprafaţa corporală a copilului.

Flutter-ul atrial (FlA) se întâlneşte rar la copil, în 90% dintre cazuri pe un cord anterior afectat (DSA cu dilataţie atrială mare, boala Ebstein, fibroelastoză endocardică, cateterism cardiac, septostomie cu balon Raschkind). FlA ia naştere dintr-un focar ectopic atrial. Atriul se contractă regulat şi fix, cu un ritm de 250-300/minut. Dacă toate contracţiile atriale se transmit la ventricul, tulburarea nu poate fi clinic distinsă de TPSV. Ritmul foarte rapid nu este influenţat de efort, emoţie sau postură. De obicei, se instalează un bloc AV variabil, cu răspuns 2/1, 3/1 sau chiar 4/1. ECG înregistrează unde F (cu aspect de dinţi de fierăstrău) având o frecvenţă de 250-300/minut, urmate la intervale fixe (2/1-3/1), de complexe QRS cu morfologie normală. Aceste unde F maschează undele T şi segmentul ST nu mai poate fi măsurat. Undele F sunt de fapt unde P identice (excitaţia ia naştere în acelaşi loc), într-o înşiruire foarte rapidă; undele se succed repede şi între ele nu există linie izoelectrică. Tratamentul de elecţie este digitalizarea rapidă, prin care se urmăreşte creşterea blocului A-V. În cazuri rebele, grave, se recomandă cardioversie. Flutterul neonatal poate beneficia de tratament cu cordarone.

Flutter-ul ventricular este excepţional în pediatrie. Excitaţia se produce la nivel ventricular, într-un focar ectopic unic care descarcă cu o frecvenţă de 200-300/minut. ECG înregistrează o undă sinusoidală regulată. Undele P lipsesc, iar complexele QRS sunt înlocuite de o succesiune regulată de unde lărgite, uneori croşetate. Complexele ventriculare sunt aberante. Din cauza frecvenţei, umplerea ventriculară este incompletă şi nu există debit ventricular eficace. Insuficienţa cardiacă se instalează rapid, mai ales că suferă şi irigaţia coronariană. Se nasc şi secuse ventriculare haotice, stimulii luând naştere din multiple focare ectopice ventriculare. Pe ECG nu există interval PR, ci o activitate ventriculară haotică, cu ineficacitate hemodinamică completă, care conduce rapid la moartea bolnavului. În acest caz s-a instalat fibrilaţia ventriculară, considerată cea mai gravă tulburare de ritm imaginabilă. Se încearcă cardioversie, de obicei ineficace.

Fibrilaţia atrială (FA) face parte dintre aritmiile cu ritm rapid şi neregulat. Se întâlneşte în afecţiuni de cord cum sunt DSA, anomalia Ebstein (dilataţii atriale mari), stenoza mitrală, cardiomiopatia obstructivă sau cea din miopatia Duchènne. Atriul se contractă parţial şi ineficient şi transmite neregulat impulsuri ventriculilor. Intensitatea contracţiilor ventriculare este variabilă, poate fi foarte slabă şi există situaţii cu deficit de puls.

FA se datorează unor numeroase focare atriale ectopice care, descărcându-se cu frecvenţe diferite, antrenează un ritm ventricular haotic, neregulat. Numai o mică zonă din atriu se depolarizează la fiecare din impulsurile ectopice şi, cum se descarcă rapid numeroase focare ectopice, nici una dintre aceste descărcări nu se transmite bine mai departe. ECG înregistrează o linie de bază neregulată, fără unde P. Acestea sunt înlocuite de unde f, cu o frecvenţă de 400-600/minut, variabile ca morfologie, durată şi sens. Răspunsul QRS este neregulat, dar complexul are morfologie normală, iar ritmul poate fi rapid sau lent. Deoarece nodul AV este stimulat neregulat, răspunsul ventricular este şi el neregulat.

Tratamentul FA se face cu preparate digitalice, urmărindu-se obţinerea unui ritm mai lent, cu impact hemodinamic redus; fibrilaţia atrială şi, de asemenea, pericolul accidentului tromboembolic (cerebral, visceral, coronar şi periferic) persistă însă. Originea accidentului este mobilizarea unui trombus atrial şi sunt cazuri când diagnosticul fibrilaţiei se pune cu ocazia acestui accident neurologic iniţial, riscul fiind mult mai mare în formele cronice. Se discută despre embolia de regularizare, instalată în momentul iniţierii tratamentului, care trebuie precedat de efectuarea unei ecocardiografii, pentru decelarea eventualului trombus intracavitar. Dacă se optează pentru cardioversie, trebuie iniţiat tratament anticoagulant care să fie suficient de prelungit (scade cu 50% riscul trombemboliei cerebrale). Prevenirea se face cu antiaritmice din clasele I, II, III, IV pentru toate fibrilaţiile apărute pe cord bolnav.

Tulburări de conducere intracardiacă a undei de excitaţie (blocurile)

Încetinirea de transmitere a undei de excitaţie care ia naştere în nodul sinoatrial poate avea loc la nivel sino-atrial, la nivelul fasciculului sau ramurilor sale. Viteza de conducere a undei de excitaţie este de 1 m/s la atrii, 0,2 m/s în nodul AV, 2-4 m/s în fibrele Purkinje şi 0,4 m/s în miocardul ventricular.

Blocul sino-atrial se caracterizează clinic prin bradicardie cu ritm regulat, ce nu poate fi deosebită auscultator de bradicardia sinusală. *Pacemaker*-ul atrial se opreşte temporar, cel puţin în timpul unui ciclu, dar îşi regăseşte apoi activitatea de stimulare. Blocul nodului sino-atrial opreşte emiterea de stimuli, după care ritmul se reia. Undele P dinainte şi după bloc sunt identice pentru că sunt emise de acelaşi *pacemarker* (toţi stimulii se nasc în nodul sino-atrial). Unda de excitaţie este blocată periodic la joncţiunea nodului sinusal cu atriul şi unda P dispare la unul sau mai multe cicluri. Se întâlneşte în cardita reumatismală, intoxicaţia cu digitală sau imipramină, hiperpotasemie. Nu necesită tratament specific.

Blocul atrio-ventricular se caracterizează printr-o întârziere care o depăşeşte pe cea care apare în mod fiziologic. Pauza care precede stimularea ventriculilor este mai lungă decât pauza normală (0,10 secunde intervalul PR). În mod obişnuit, durata intervalului PR variază în funcţie de vârstă şi ritmul cardiac (valorile admise în pediatrie fiind 0,10-0,18 secunde).

Blocul AV de gradul I este caracterizat printr-o simplă încetinire a impulsului la nivel AV. Intervalul PR depăşeşte 0,20 secunde, dar secvenţa P-QRST este normală. Cea mai frecventă cauză este supradozajul de preparate digitalice, dar se poate întâlni şi în miocardită, sindrom poststreptococic. Nu necesită tratament specific.

Blocul AV de gradul II se caracterizează printr-o prelungire mai substanţială a impulsului la acest nivel. Clinic, se sesizează bradicardie cu ritm regulat, iar pe ECG se disting trei variante:

a. Bloc AV 2/1 sau 3/1, care se caracterizează printr-un şir de unde P (contracţii atriale) urmate la un interval regulat de complexe QRS. Undele P au morfologie normală (iau naştere în nodul sinusal), dar nu sunt urmate de contracţii ventriculare decât după contracţii atriale repetate (2-3). Veritabila caracteristică a acestui sindrom este că intervalul PR are aceeaşi valoare, dar durata prelungită.

b. Bloc AV tip Mobitz I sau perioadele Luciani-Wenkebach se caracterizează prin alungirea progresivă a intervalului PR, până când, la un moment dat, ventriculul nu mai este stimulat şi lipseşte un complex QRS. Prelungirea intervalului PR nu este regulată, ci variabilă pe acelaşi traseu. Perioada refractară a nodului Hiss creşte progresiv, până se ajunge la o perioadă refractară absolută şi unda P rămâne fără răspuns ventricular („P blocat"). Ulterior, fasciculul Hiss îşi reia conductibilitatea şi ciclul se reia (reîncepe). În mod tipic, acest bloc a fost descris în cardita reumatismală şi necesită tratamentul bolii de bază.

c. Bloc High Mobitz (Mobitz II). Ritmul nu mai este sinusal, deoarece unda P nu este urmată totdeauna de un complex QRS. Din când în când, fără alungirea intervalului PR, lipseşte câte un complex QRS. Se constată absenţa unei depolarizări ventriculare ocazionale, după o undă normală şi cu intervale PR normale în cursul ciclurilor precedente. Acest tip de bloc are prognostic sever, anunţând blocajul din ce în ce mai accentuat al conducerii nodale.

Blocul AV de gradul III nu poate fi încadrat în ritmul sinusal, deoarece pe traseul ECG se constată un ritm atrial normal şi un ritm ventricular normal, dar cu cadenţă mai lentă. Ambele etaje ale cordului se contractă independent, impulsurile de la atrii nu ajung la ventriculi, existând un bloc complet AV (de gradul III). Nici una dintre depolarizările atriale nu stimulează nodul AV, iar ventriculii se contractă după un ritm preluat de un *pacemaker* inferior (de obicei joncţional). QRS are aspect normal deoarece, de obicei, *pacemaker*-ul este situat deasupra fasciculului Hiss. Etiologia blocului AV complet este congenitală la copil (adesea familială). Se notează ca particular blocul AV de gr. III apărut la nou-născuţii din mame cu LES – foarte caracteristic. Se mai poate întâlni în diferite tipuri de boli congenitale de cord (DSA, DSV, transpoziţie de vase mari). Dintre cauzele dobândite se mai citează: toxice (digitalice), infecţioase (RAA, febra tifoidă, difterie), boli degenerative (boala Charcot-Marie, boala Steinert) şi, de asemenea, post-operator (chirurgia bolilor congenitale de cord).

Tratamentul blocurilor AV complete este complex. Nou-născutul cu bloc AV de gradul III prezintă de obicei insuficienţă cardiacă, dar digitalizarea este contraindicată. Tratamentul de şoc este *PEV cu izoprenalină* (Isuprel)

în doză de 0,1-1 µg/kg/minut. Debitul trebuie astfel reglat încât la sfârşitul perfuziei să se obţină o frecvenţă cardiacă fără impact hemodinamic. Tratamentul de întreţinere se realizează cu medicamente simpaticomimetice (Alupent), în doză de 1-5 mg/kg în 4-6 prize. Relativ rar se recomandă *pacing*-ul permanent, prin implantarea unui stimulator permanent, în special în blocul AV permanent apărut post-operator (chirurgia bolilor congenitale de cord).

Tratamentul aritmiilor cunoaşte o nouă etapă prin introducerea în arsenalul terapeutic a unor droguri noi al căror mod de acţiune este sugerat în tabelele 10.10. şi 10.11. Considerăm necesare câteva date suplimentare despre un nou antiaritmic, pentru care există puţină experienţă la copil în ţara noastră.

Flecainida – medicament antiaritmic din clasa Ic, este indicat în tratamentul şi profilaxia tahicardiilor supraventriculare şi ventriculare (nu *flutter* atrial). Trebuie considerat ca o alternativă a altor medicamente antiaritmice, când acestea au condus la eşec.

Proprietăţi electrofiziologice: prelungeşte viteza de conducere în toate ţesuturile cardiace, în special în ţesutul ventricular şi fibrele Purkinje, având efecte minore pe repolarizare. Scade ritmul sinusal şi prelungeşte timpul de conducere şi perioada refractară a nodului atrio-ventricular, lungind durata intervalului PR pe electrocardiogramă. Blochează conducerea retrogradă pe căile accesorii atrioventriculare, fiind în mod particular indicată în tahicardiile paroxistice supraventriculare din WPW. Suprimă extrasistolele ventriculare şi aritmiile ventriculare complexe, mai ales dacă s-au dovedit rezistente la alte medicamente antiaritmice. Calea de administrare: i.v. 1,5-2 mg/kg; criza este suprimată în 3-6 minute. Oral, doza recomandată în pediatrie este 2,8 – 4-6 mg/kg în 2-3 prize. Între 5-11 ani doza medie este 100-200 mg/24 ore. Durata tratamentului profilactic este lungă (ani). Nivelul seric eficient este de 400-800 µg/l. În timpul tratamentului profilactic nivelul seric trebuie menţinut la 412 ± 168 µg/l.

Efecte adverse: flecainida poate avea efect aritmogen şi poate produce sau agrava tulburările de conducere; efectul inotrop negativ poate cauza sau agrava insuficienţa cardiacă; poate produce tulburări vizuale sau vertij.

Mecanismul electrofiziologic de acţiune a antiaritmicelor din clasa I

Depresiunea curentului sodic rapid + lungirea duratei potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare efective. Lărgirea complexului QRS în concentraţii ridicate.

Depresiunea curentului sodic rapid + scurtarea duratei potenţialului de acţiune şi a perioadei refractare efective. QRS are configuraţie normală în ritm sinusal.

Depresiunea curentului sodic rapid + modificarea duratei potenţialului de acţiune, idem pentru perioada refractară efectivă.

Lărgirea complexului QRS la concentraţii scăzute.

Boala Kawasaki

Boala Kawasaki este o vasculită acută multisistemică, de etiologie necunoscută, caracteristică sugarilor şi copiilor sub vârsta de 5 ani, care dezvoltă într-un procent de 15-20% dintre cazuri leziuni ale arterelor coronare. Deoarece sechelele cardiace (anevrisme coronariene, infarct miocardic) scad remarcabil ca frecvenţă, dacă în primele 10 zile de boală copilul primeşte doze mari de imunoglobuline pentru administrare intravenoasă (IGIV) şi acid acetilsalicilic (aspirină), se cere ca diagnosticul să fie stabilit precoce (în primele 10 zile de boală).

Cunoscută şi sub numele de *sindrom cutaneo-mucos ganglionar (muco-cutaneous lymph node syndromme)*, boala a fost descrisă iniţial în Japonia (1967) de Tomisaki Kawasaki, în Spitalul Crucii Roşii din Tokio. La început, s-a crezut că această boală nouă este caracteristică numai populaţiei japoneze, dar în 1970 s-au semnalat primele cazuri în S.U.A., apoi şi în Hawaii, iar astăzi se ştie că boala este răspândită în întreaga lume. În România, primul caz a fost raportat în anul 1992 (Carmen Ciofu şi colab.).

Boala cunoaşte o incidenţă sezonieră definită, fiind semnalată mai ales iarna şi primăvara. Sexul masculin este mai frecvent afectat şi 80% dintre bolnavi au vârsta sub 5 ani.

Manifestări clinice. Tabloul clinic nu este patognomonic şi nu se cunoaşte nici un examen de laborator specific. Încadrarea bolnavului în acest diagnostic respectă însă anumite criterii clinice. S-a hotărât că prezenţa a 5 dintre următoarele 6 semne clinice principale permite susţinerea diagnosticului.

1. Febra de etiologie necunoscută, care durează mai mult de 5 zile şi nu se remite după administrarea de antibiotice. Debutul bolii este considerat a fi prima zi cu febră.
2. Conjunctivita bilaterală neexsudativă.
3. Modificări ale gurii şi mucoasei bucale:
   – hiperemie mucoasă difuză, buze fisurate;
   – limbă roşie, de culoarea căpşunilor;
   – roşeaţa difuză a faringelui şi obrajilor.
4. Eritem polimorf al trunchiului (rash, exantem morbiliform sau scarlatiniform); niciodată vezicule sau cruste.
5. Modificări ale extremităţilor:
   – roşeaţa palmelor şi plantelor, în prima săptămână;
   – edem indurativ al mâinilor şi picioarelor;
   – descuamaţie membranoasă a degetelor, în faza de convalescenţă.
6. Adenopatie acută nesupurativă cervicală unilaterală (1,5 cm sau peste), caracteristică în special copilului mai mare.

În tabelul 10.12. sunt prezentate şi alte simptome semnificative, întâlnite în procente variabile în tabloul clinic al bolii Kawasaki. Medicul pediatru trebuie să aibă în vedere acest diagnostic şi să manifeste un grad ridicat

Tabel 10.11. Medicamente antiaritmice recomandate la copii

Denumirea internaţională	Preparate comerciale	Posologie		Indicaţii
		Atac	*Întreţinere*	
ATP (adenozin-trifosfat)	Stryadine	1 mg/kg i.v. rapid		Tahicardie paroxistică supraventriculară, pentru convertirea crizei în ritm sinusal.
Amiodarona	Cordarone Corbionax	500 mg/m^2/24 ore în 2 prize/15 zile. Doza de atac: 1000 mg/m^2/24 ore	250 mg/m^2/24 ore, 5 zile din 7/3-24 luni	Tahicardii atriale şi joncţionale cu ritm reciproc. Prevenirea tahicardiilor joncţionale în WPW. Aceleaşi cu digoxina.
Digitoxina	Digitalina	0,05-0,15 mg/kg	0,05 mg/kg în 3 prize	Controlul alurei ventriculare în flutter şi fibrilaţie atrială. Aceleaşi cu digoxina.
Digoxina	Digoxine	0,02-0,04 mg/kg în 3 prize; i.v.: doza x 0,7	0,01-0,03 mg/kg în doze i.v.; doza x 0,7	Tahicardia paroxistică supraventriculară cu excepţia cazurilor de WPW. Aceleaşi cu digitoxina.
Difenil-hidantiona	Dilantin Epanutin	1 mg/kg 5 min	Până la 5 mg în 25 min.	Aritmii induse de digitală, extrasistole ventriculare, postoperator.
Disopiramid	Rythmodan Norpace		250 mg/m^2/24 ore în 3 prize	Aritmii supraventriculare şi ventriculare. Tahicardii atriale rebele.
Flecainida	Flecanide	3 mg/kg/24 ore 1-2 mg/kg i.v. în 5-10 min.	Până la 5 mg/kg în 2 prize	Tahicardii paroxistice supraventriculare inclusiv WPW, tahicardii joncţionale, extrasistole ventriculare şi aritmii ventriculare complexe.
Lanatozid	Cedilanide	idem Digoxin i.v.		Aceleaşi cu digitoxina şi digoxina.
Lidocaina	Xilocaina	1 mg/kg	1 mg/m^2/min.	Tahicardii ventriculare, extrasistolele ventriculare.
Propafenona	Rythmol	20 mg/m^2/24 ore 1 mg/kg	Până la 600 mg/m^2/24 ore	Tahicardii cronice rebele (sindroame de preexcitaţie şi tahicardii infranodale).
Propranolol	Avlocardyl	20 mg/m^2/24 ore în 3 prize 0,05-0,1 mg/kg	Până la 50 mg/m^2/24 ore în 3 prize 1-3 mg/kg/24 ore în 3-4 prize	Crizele anoxice din tetralogia Fallot. Tahicardii supraventriculare. Aritmii ventriculare.
Verapamil	Isoptine Cardiolox	0,1 mg/kg i.v. în 3 prize	3-6 mg/kg/24 ore	Conversia tahicardiei paroxistice supraventriculare în ritm sinusal, inclusiv WPW. Controlul alurii ventriculare în flutter şi fibrilaţie ventriculară. Tahicardii joncţionale.

Tabel 10.12. Ghid de diagnostic în boala Kawasaki
(elaborat de Comitetul japonez de studiu al bolii Kawasaki)

A. Simptome principale:

1. Febră peste 5 zile, de etiologie necunoscută
2. Conjunctivită bilaterală
3. Modificări bucale:
   - hiperemie difuză, buze fisurate
   - limbă roşie cu papile proeminente
4. Eritem polimorf al trunchiului
5. Modificări ale extremităţilor (roşeaţă, edem indurat, descuamaţie)
6. Adenopatie acută cervicală nesupurativă (1,5 cm sau mai mult)

B. Alte semne şi simptome semnificative:

1. Cardită (miocardită, pericardită)
2. Diaree
3. Artralgie şi artrită
4. Proteinurie şi creşterea numărului de leucocite în sedimentul urinar
5. Modificări de laborator:
   - leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare
   - scăderea moderată a hemoglobinei
   - VSH crescut
   - pozitivitatea proteinei C reactive
   - creşterea α_2 globulinei
   - trombocitoză (convalescenţă)
   - valoarea normală a titrului ASLO
6. Modificări observate ocazional:
   - meningită aseptică
   - icter moderat, cu creşterea transaminazelor
   - hepatomegalie
   - hidrops al vezicii biliare
   - celulită
   - laringită supraglotică
   - edemul spaţiului prevertebral

de suspiciune, în special la sugarii şi copiii mici cu sindrom febril prelungit.

Afectarea cardiacă, care survine în 15-25% dintre cazuri, este cea mai importantă, deoarece determină maximum de morbiditate şi furnizează singurele cazuri soldate cu deces (sub 1% dintre cazuri, uneori cu aspect de moarte subită).

Manifestările cardiace din boala Kawasaki apar sub formă de miocardită acută focală (evoluează în primele 30 zile de boală), pericardită acută şi angeită (vasculită) coronariană. Prin afectarea inflamatorie a nodului sinusal pot să apară şi tulburări de ritm.

În săptămânile 3-5 de boală se instalează anevrisme ale arterelor coronare, care se pot tromboza, fiind urmate de ischemie miocardică şi chiar de infarct miocardic. Afectarea coronariană este adesea asimptomatică, dar ea poate fi pusă în evidenţă angiografic, ecocardiografic şi, prin semne indirecte, pe ECG. Echo-2D pune în evidenţă dilataţia anevrismală a arterelor coronare, când acestea depăşesc 3 mm diametru (un diametru coronarian de 8 mm este etichetat drept anevrism gigant). Pe ECG se constată apariţia undei Q patologice în DI, AVL şi precordialele 1-3, sau în DII-DIII şi aVF, fără inversarea undei T. Studii anatomo-clinice, efectuate de autori japonezi, au demonstrat că, în aceste cazuri, 90% dintre pacienţi prezentau obstrucţia arterelor coronare prin angeită şi organizarea trombilor. Undele Q patologice identificate pe ECG semnifică necroză sau fibroză miocardică, care cuprind, de obicei, 30% din grosimea pereţilor miocardici, fără a fi obligatoriu transmurale. Toţi autorii subliniază însă că absenţa undei Q patologice pe traseul ECG nu exclude necroza sau fibroza miocardică, consecinţă a inflamaţiei sau a anevrismului coronarian.

Factorii de risc cu valoare predictivă pentru afectarea coronariană în boala Kawasaki sunt următorii:

1. Febră cu valori ridicate în primele 10-14 zile de boală şi prelungirea ei peste acest interval (copiii care nu vor avea afectare coronariană au o evoluţie febrilă mai scurtă de 14 zile). S-a stabilit o corelaţie directă între durata febrei şi dezvoltarea leziunilor coronariene.

2. Vârsta medie de 2,4 ± 2,2 ani. Majoritatea copiilor cu angeită coronariană sunt sugari şi 76% dintre aceştia au vârsta sub 3 ani. Pentru bolnavii sub vârsta de 1 an, afectarea coronariană este posibilă în 22,5% dintre cazuri; pentru cei sub vârsta de 5 ani – în 14% dintre cazuri.

3. Examene de laborator, cu valori foarte depărtate de normal, şi anume:
   - VSH peste 100 ± 23 mm/oră (copiii care nu vor prezenta afectare coronariană au valori mai mici ale VSH);
   - Leucocitoza peste 22830 ± 8750/mm^3;
   - Hemoglobina sub 8,7 ± 1,9 g%.

   Punctaj > 6 = afectare coronariană sigură.

În tabelul 10.13. sunt enumerate criteriile Asai pentru stabilirea riscului de afectare coronariană la copiii cu boala Kawasaki.

Acest criterii de predictibilitate au o sensibilitate de 100% şi o specificitate de 60%. Recent, s-a demonstrat că dozarea beta-tromboglobulinei la începutul bolii şi apoi după 3 săptămâni de evoluţie este un test sensibil pentru a diferenţia copiii cu sau fără anevrism de artere coronare.

Foarte multe anevrisme coronariene apărute în evoluţia bolii Kawasaki sunt asimptomatice. Pe măsură ce procesul inflamator se ameliorează, unele evoluează spre vindecare. Vindecarea se face prin „colmatarea" dilataţiei anevrismale prin proliferarea endoteliului vascular. Anevrismele coronariene vindecate prezintă modificări funcţionale şi dilataţia coronarelor la efort, stress sau sub medicaţie coronarodilatatoare nu are loc la valorile aşteptate, aceasta fiind o altă consecinţă a bolii Kawasaki (demonstrată angiocoronarografic şi prin teste farmacologice). Se mai demonstrează, de asemenea, că boala Kawasaki în antecedente constituie un important factor de risc pentru arterioscleroză.

Afectarea miocardică din boala Kawasaki face ca – în perioada de convalescenţă (4-6 săptămâni de la debut) – funcţia ventriculului stâng (fracţia de ejecţie) să fie substanţial mai mică la foştii bolnavi în comparaţie cu grupul martor.

Formele clinice atipice de boală, din care lipsesc 1-3 semne clinice majore, se întâlnesc la sugari şi copilul mic. Boala rămâne adesea nediagnosticată la vârstele mici, copiii neputând fi încadraţi în criteriile clasice de diagnostic ale bolii Kawasaki, dintre care se regăsesc, adesea, doar febra şi descuamaţia tardivă a degetelor. Aderarea strictă la criteriile clasice de diagnostic conduce la subdiagnosticarea sugarilor. Formele clinice incomplete pot evolua însă cu anomalii coronariene majore în peste 20% dintre cazuri. Cel mai mic copil cu boala Kawasaki semnalat în literatură avea vârsta de 1 lună.

Tabel 10.13. Factori de risc pentru afectarea coronariană în boala Kawasaki

Criteriile Asai	
1. Vârsta < 1 an	1
2. Sex masculin	1
3. Febră peste 14 zile	1
4. VSH > 100 mm/oră	1
5. Hb < 10 g%	1
6. Leucocitoză > 19 000/mm^3	1
7. Aritmie	2
8. Cardiomegalie (ICT > 50%)	1
9. Anomalii ECG (undă Q patologică)	1

Se consideră azi că spectrul bolii cunoscute anterior ca poliarterită nodoasă infantilă corespunde criteriilor de boală Kawasaki care evoluează la sugar. În anul 1977, Landing şi Larsen au declarat că poliarterita sugarului şi boala Kawasaki sunt imposibil de deosebit din punct de vedere histopatologic şi – de fapt – sunt aceeaşi entitate, o vasculită multisistemică (fig. 10.28. – A şi B).

Diagnostic diferenţial. Excluderea altor entităţi cu tablou semiologic asemănător sau superpozabil, care evoluează la aceeaşi grupă de vârstă, se impune, deoarece diagnosticul de boală Kawasaki este în primul rând un diagnostic clinic. Astfel, intră în discuţie virozele eruptive (rujeola, rubeola, infecţia cu virus Epstein-Barr), infecţia cu streptococ A beta-hemolitic (scarlatina), sindromul Stevens-Johnson, reacţiile adverse la medicamente şi artrita reumatoidă, forma sistemică. Mai rar, au fost evocate intoxicaţia cu mercur sau leptospiroza.

Se va exclude boala Kawasaki în orice asociere de semne în care există faringită exsudativă, conjunctivită exsudativă sau adenopatii generalizate.

Examene de laborator. Culturile pentru bacterii şi virusuri sunt negative. Hemograma evidenţiază anemie uşoară (moderată), leucocitoză cu neutrofilie (75 ± 11%), iar reactanţii de fază acută sunt pozitivi (proteina C reactivă şi alfa 1-antitripsina). Trombocitoza între 500.000 şi 1.000.000/mm^3, constatată între a 2-a şi a 4-a săptămână de boală, este considerată caracteristică. Peste 50% dintre leucocitele neutrofile prezintă vacuole şi granulaţii toxice (de fuxină) şi această constatare este considerată un argument pentru diagnosticul de boală Kawasaki, mai ales în mâna unui medic de laborator experimentat. Aceste modificări degenerative leucocitare sunt sugestive pentru diagnostic în primele săptămâni de boală şi mai ales în cazurile cu tablou clinic incomplet.

A fost semnalată, de asemenea, prezenţa unor anticorpi întâlniţi şi în alte vasculite sistemice (granulomatoza Wegener) şi anume anticorpi anticelule endoteliale (AECA) şi anticorpi anticitoplasma neutrofilelor (ANCA).

Prezenţa citokinelor interleukina 1 (IL1), factorul de necroză tumorală (TNF) şi interferon-γ (IFN-γ) este contemporană cu valori maxime ale febrei, în perioada acută a bolii (primele 3 săptămâni). Se ştie că TNF şi IFN-γ au rol în iniţierea şi menţinerea reacţiei inflamatorii. Nivelul seric al TNF la bolnavii cu Kawasaki, care au şi leziuni coronariene, este mult mai înalt decât al unui grup de control.

Nivelul seric ridicat al citokinelor se pare că determină apariţia leziunilor cutanate (*rash*) şi a leziunilor vasculare. Activitatea agresivă a celulelor imunocompetente în

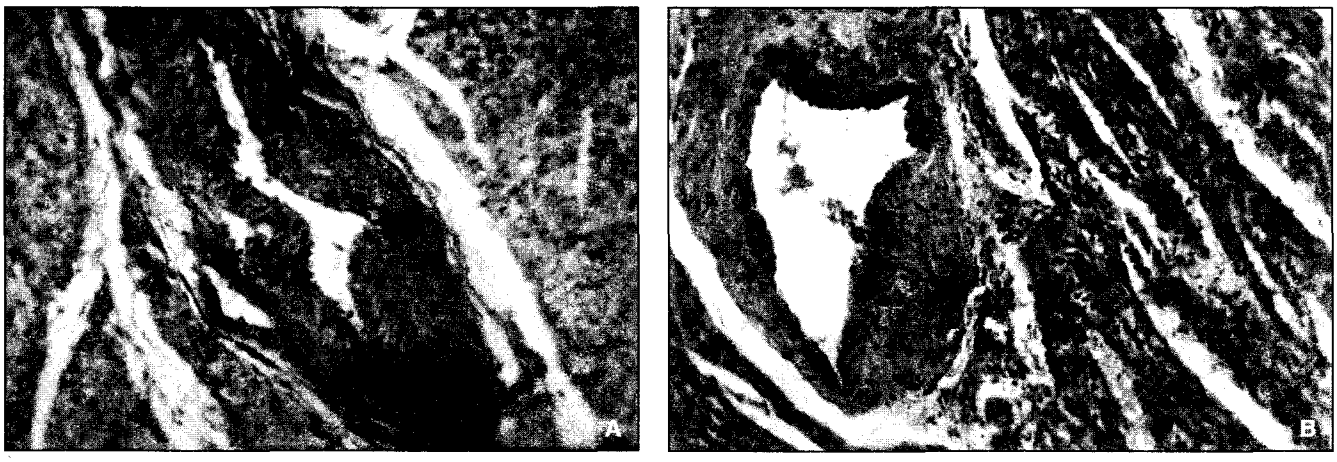


Fig. 10.28. A şi B. Boala Kawasaki. Aspect histologic al miocardului (col. HE x 63). Se remarcă peretele arteriolar mult îngroşat, cu infiltrat inflamator caracteristic unui proces de vasculită. Imaginea histologică se suprapune peste aspectul clasic descris de „poliarterită nodoasă infantilă".

timpul fazei acute a bolii Kawasaki contribuie la dezvoltarea leziunilor arteriale coronariene.

Despre patogenia probabilă a acestei boli, se crede astăzi că un agent exogen, posibil infecţios, ar perturba activitatea sistemului imun. Aceste perturbări imune contribuie la apariţia vasculitei difuze, responsabilă de tabloul clinic şi de complicaţiile cardiace ale bolii Kawasaki. Persistenţa febrei este o dovadă indirectă a creşterii nivelului seric al citokinelor proinflamatorii (IL1, TNF, INF-γ), care constituie intermediari obligatorii pentru menţinerea inflamaţiei vasculare. Ca martor al interferării activităţii sistemului imun, creşte numărul limfocitelor T_4, T_8 şi se activează celulele NK (*natural killer-cells*).

Au mai fost semnalate hiper-IgM şi hiper-IgA şi, de asemenea, prezenţa complexelor imune circulante.

Tratament. Manifestările clinice ale bolii Kawasaki sunt autolimitate, cu excepţia anevrismelor coronariene, care pot conduce la infarct miocardic sau moarte subită. Scopul tratamentului este reducerea inflamaţiei arterelor coronare şi a miocardului, precum şi prevenirea trombozelor coronariene prin inhibarea agregării plachetare. Acidul acetilsalicilic (aspirina) răspunde cel mai bine acestor deziderate, dar nu are nici un fel de acţiune de prevenire a afectării coronariene. IGIV administrate în doze mari, în primele 10 zile de boală, ar avea efect preventiv, bine documentat într-un număr mare de publicaţii recente. Dozele recomandate de IGIV sunt următoarele:

- 400 mg/kg/zi, timp de 5 zile consecutiv sau
- 1000 mg/kg/zi, timp de 2 zile succesiv sau
- 2000 mg/kg, într-o singură administrare, în perfuzie prelungită (8-10 ore).

Puritatea preparatului garantează absenţa unor reacţii adverse la aceste doze foarte mari. După 8 săptămâni, copiii care au primit aceste doze dezvoltă anevrisme coronariene numai în 4% dintre cazuri, spre deosebire de copiii care au primit doar aspirină şi care fac complicaţie coronariană în 18% dintre cazuri. Pe termen scurt, după IGIV, febra şi reactanţii de fază acută se ameliorează remarcabil în 1-2 zile (în caz de nereuşită, se reia administrarea).

Pe termen lung, tratamentul cu IGIV scade prevalenţa anomaliilor coronariene şi – oricum – a anevrismelor uriaşe. Sunt autori care recomandă acest tratament numai copiilor din categoria cu risc de afectare coronariană.

Deoarece criteriile de predictibilitate nu sunt suficient de sensibile, cea mai prudentă atitudine este aceea de a trata toţi copiii cu boala Kawasaki cu IGIV. În paralel, se va administra acid acetilsalicilic (aspirină) în doză de 80-100 mg/kg, doză care se menţine cel puţin în perioada febrilă sau în primele 14 zile de boală. Doza de aspirină se scade apoi la 3-10 mg/kg, care se menţine timp de 8 săptămâni (până ce VSH şi numărul de trombocite se normalizează), dacă nu au apărut anomalii coronariene. Pentru copiii cu afectare coronariană, tratamentul cu doze mici de aspirină se menţine un timp indefinit sau până când Echo-2D nu mai evidenţiază anomalii.

Steroizii ar creşte riscul de apariţie a anevrismelor coronariene, iar dipiridamolul se asociază cu acidul acetilsalicilic (aspirina) în doză de 3-6 mg/kg în cazul anevrismelor multiple. Pentru cazurile cu tromboză coronariană simptomatică, s-a recomandat by-pass coronarian.

CARDIOMIOPATIILE PRIMITIVE

Cardiomiopatiile primitive sunt boli ale miocardului caracterizate printr-o mare heterogenitate genetică, morfologică, clinică şi funcţională. Ele au similitudini clinico-patogenice. Peste 60 dintre entităţile înscrise în catalogul bolilor genetice (500 la 1 noiembrie 1995) au şi cardiomiopatie între semnele clinice. Dintre acestea, 32 se transmit autozomal dominant, 35 autozomal recesiv

sau X linkat. Unele sunt asociate cu miopatii sau disfuncţii motorii, altele cu boli de stocaj. În funcţie de caracterele anatomice şi funcţionale, cardiomiopatiile sunt hipertrofice, dilatative sau restrictive.

Cardiomiopatiile hipertrofice (CMH)

Definiţie. CMH se caracterizează prin hipertrofia (fără dilataţie) a pereţilor ventriculului stâng, în absenţa oricăror cauze hemodinamice sau sistemice care să o genereze.

Genetica. CMH sunt boli genetice ale elementului contractil, cu transmitere autozomal dominantă. S-au identificat modificări la nivelul a 4 gene care codifică câte o proteină sarcomerică contractilă, gene situate pe cromozomii 14, 1, 15 şi respectiv 11. Pentru a sublinia extrema heterogenitate genetică a CMH, trebuie amintit că fiecăreia dintre aceste gene îi corespund circa 50 de mutaţii. 30% dintre cazurile de CMH se datorează unei mutaţii a genei lanţurilor grele ale β miozinei, situată pe cromozomul 14 (14 q 12). Această variantă mai este cunoscută sub numele de βMCM (cardiomiopatia cu β miozină). Au mai fost identificate gene anormale şi la nivelul cromozomilor 1 (1 q 3, gena care codifică troponina cardiacă T), 15 (15 q 2, gena care codifică L tropomiozina) şi 11 (codifică legătura miozinei cardiace My BPC). Nu toate tipurile de CMH pot fi grupate în una din aceste categorii.

Indivizi identici genotipic pot avea manifestări fenotipice diferite, astfel că s-a postulat că CMH este un continuum, de la clinic asimptomatic la forma clinică descrisă în cărţile clasice.

Se acceptă azi că standardul de aur pentru diagnostic este cel genetic, deoarece clinica, ECG şi Echo pot fi nerelevante pentru diagnostic sau prezintă doar manifestări subtile, dificil de interpretat. Această realitate tulbură judecata medicală, CMH fiind cea mai frecventă cauză de moarte subită la adolescent şi adultul tânăr. Examanul genetic este foarte scump şi puţin accesibil în ţara noastră.

Se consideră că prevalenţa genei în populaţia generală este de 1/500, CMH fiind cea mai frecventă boală genetică a inimii.

Histologia CMH. Se constată o creştere a diametrului transversal al fibrelor miocardice, care sunt hipertrofiate şi au forme bizare. Între celulele adiacente există conexiuni intercelulare. Fibrele miocardice nu mai sunt paralele, ci au un aspect dezorganizat (aspect care nu are corespondent în gradul îngroşării peretelui ventricular). Se pare că această „dezordine" este la originea anomaliilor de transmitere a impulsului electric şi predispune la tulburări de ritm. Există, de asemenea, zone parcelare de fibroză interstiţială şi îngroşare a pereţilor vaselor coronariene.

Clinica. Deşi este o boală genetică, expresia clinică a bolii se desăvârşeşte spre adolescenţa tardivă sau la adultul tânăr (18 ani), astfel că este mai corect să se vorbească despre o evoluţie morfo-clinică, predeterminată genetic. Expresia fenotipică lipseşte în copilărie sau, dacă este identificată, respectivele cazuri vor evolua sever. Se consideră că, de fapt, numărul cazurilor de CMH este mai mare la vârsta pediatrică în comparaţie cu vârsta adultă şi chiar s-a avansat ideea că, dacă referirile se fac numai la cazurile autopsiate cu diagnosticul de moarte subită, cazurile sunt de 17 ori mai frecvente. Dacă se acceptă că riscul de deces este de 4%/an, vârsta medie de supravieţuire în CMH este de 16,5 ani.

Heterogenitatea genetică se regăseşte în heterogenitatea clinică. Vârsta medie de debut clinic este 6,7 ± 0,8 ani. Se remarcă agregarea familială semnificativă. Manifestările clinice variază de la insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm până la clinic asimptomatic. Diagnosticul de CMH nu este unul clinic. Atrag atenţia dispneea de efort, durerile precordiale de tip anginos, palpitaţiile, sincopele, disritmiile ventriculare, decompensarea cardiacă şi, retroactiv, moartea subită a unui copil aparent sănătos.

Sincopa reprezintă un semnal de alarmă în CMH, dar ea trebuie diferenţiată de forma benignă a sincopei vasomotorii, care este mult mai frecventă în practica zilnică. Sincopa din CMH este considerată „o moarte subită ratată". Repetabilitatea sincopelor agravează prognosticul. Sunt generate de debutul brusc al unei tahiaritmii (atriale, ventriculare), bradiaritmie, obstrucţia marcată la golirea ventriculului stâng în sistolă, disfuncţia sistemului nervos autonom sau interacţiunea dintre ischemia miocardică (fluxul coronarian nu acoperă nevoile metabolice ale unui miocard hipertrofiat) şi disfuncţia diastolică (ventriculul stâng hipertrofiat nu reuşeşte să se contracte suficient şi nu goleşte complet cavitatea ventriculară).

Moartea subită survine la bolnavi anterior asimptomatici, cu vârste cuprinse între 12-35 ani, uneori după un efort fizic susţinut (moartea tinerilor atleţi). Mecanismele morţii subite se suprapun peste cele ale sincopei (moarte subită ratată!) şi anume obstrucţia tractului de ieşire din ventriculul stâng în timpul sistolei, hipotensiune arterială indusă de efort, ischemie miocardică, bradi- sau tahiaritmii ventriculare (mai rare decât la adult). Se pot identifica următorii factori de risc de moarte subită:

- anamneză familială pozitivă (alte cazuri de moarte subită la tineri, ceea ce semnifică o mutaţie genetică cu prognostic nefavorabil);
- sincope repetate în antecedente;
- 2-3 episoade de tahiaritmii ventriculare identificate prin Holter;
- hipertrofie ventriculară stângă remarcabilă (ECG, ecocardiografii);
- vârsta mică la stabilirea diagnosticului de CMH (prognostic rezervat);

– hipotensiune arterială marcată la testul de efort recomandat pentru evaluarea sincopelor.

În absenţa standardului de aur, diagnosticul genetic, diagnosticul de CMH se afirmă după evaluarea paraclinică.

Examene paraclinice. *Radiografia cardiopulmonară* poate evidenţia cardiomegalie (fig. 10.29.). *ECG* este adesea modificată, chiar dacă semnele clinice nu sunt sugestive pentru diagnostic. Modificările ECG le preced pe cele ecocardiografice. Ele au o specificitate de 100% şi o sensibilitate de 62%. Există criterii ECG majore şi minore pentru diagnosticul CMH (tabel 10.14.).

Criteriile ECG pentru diagnosticul CMH sunt foarte importante, ele fiind prezente la 50% dintre bolnavii care nu prezentau hipertrofie ventriculară stângă la examinarea ultrasonografică.

Ecocardiografia poate identifica şi măsura cu exactitate grosimea peretelui ventriculului stâng (simetric, asimetric), grosimea septului interventricular şi mişcarea anterioară a foiţei anterioare a valvei mitrale (SAM – *systolic anterior motion*), considerată tipică pentru CMH dar prezentă doar la pacienţii care au HVS. Amplitudinea şi durata mişcării sistolice anterioare a foiţei mitrale anterioare sunt direct proporţionale cu mărimea gradientului la nivelul tractului de ieşire în sistolă şi cu regurgitarea mitrală, aceasta fiind o dovadă a obstacolului subaortic. Grosimea peste 15 mm a peretelui ventriculului stâng este considerată un criteriu de diagnostic, dar există şi cazuri în care diagnosticul a fost afirmat la o grosime ventriculară de numai 13 mm (fig. 10.30. – A şi B). Un număr suficient de persoane cu CMH identificată prin examen genetic nu prezintă hipertrofie ventriculară stângă. Celelalte semne ultrasonografice sunt: cavitatea ventriculară ≥ 45 mm (datorită îngroşării pereţilor ventriculari) şi cavitatea atrială stângă de mari dimensiuni, sugerând disfuncţia diastolică. Grosimea peretelui ventricular stâng poate fi „normală" până la vârsta adultă la indivizi sigur afectaţi. HVS poate fi simetrică sau asimetrică (obstrucţie subaortică) iar gradientul de expulzie poate depăşi 40-50 mm Hg. Criteriile ecocardiografice de diagnostic în CMH sunt prezentate în continuare.

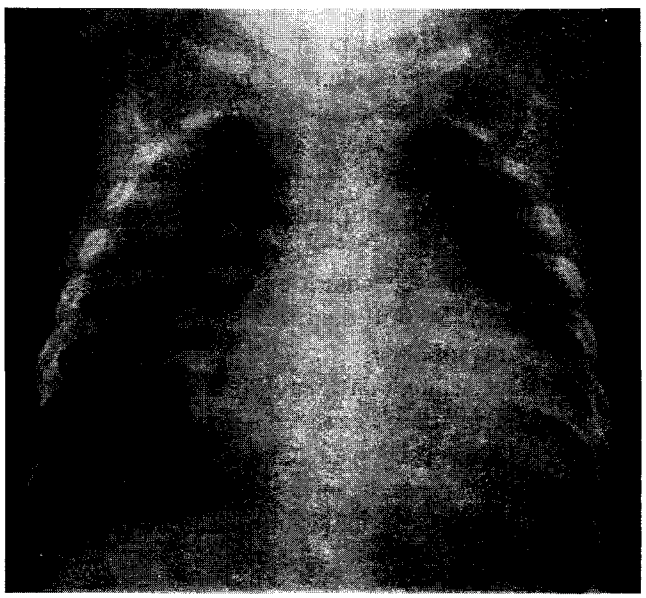


Fig. 10.29. Cardiomiopatie hipertrofică neobstructivă. Radiografia toracică evidenţiază cardiomegalie cu hipertrofie ventriculară stângă.

Criterii ecocardiografice de diagnostic în CMH

- Grosimea peretelui ventricular ≥ 13 mm;
- Mişcarea anormală a foiţei mitrale anterioare (SAM) (legată de gradientul sistolic);
- Gradientul sistolic > 50 mm Hg (forme obstructive);
- Raportul grosime perete ventricular stâng/sept > 1,3;
- Dimensiunea cavităţii ventriculului stâng ≤ 45 mm;
- Închiderea prematură a valvulelor aortice;
- Regurgitarea sistolică mitrală (explică endocardita);
- Masă ventriculară crescută;
- Dimensiuni crescute ale atriului stâng (secundar disfuncţiei diastolice).

Câteva precizări mai sunt necesare. Embrionul, fătul şi nou născutul pot prezenta hipertrofie septală tranzitorie benignă, care ţine de dezvoltarea normală a cordului la copil. Nou născutul din mamă diabetică poate avea o formă benignă de HVS. Diagnosticul ultrasonografic va avea în vedere existenţa cordului atletic (hipertrofie benignă fiziologică). Exerciţiul fizic susţinut (sportul de performanţă) poate conduce la creşterea în dimensiuni a ventriculului stâng, cu îngroşarea peretelui ventricular şi creşterea masei ventriculare.

Afectarea cardiacă din următoarele boli a fost etichetată uneori drept CMH: scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, ataxia Friedreich, sindromul Turner şi Noonan.

Prognosticul. Există o heterogenitate remarcabilă a istoriei naturale a acestei boli. Unii pacienţi rămân asimptomatici toată viaţa. Screening-ul tuturor tinerilor atleţi pare obligatoriu şi este inclus în legislaţia multor ţări. Mortalitatea prin CMH este de 6% la vârsta copilăriei şi de 3-4%/an în centrele de referinţă. Raportat la numărul relativ mare de cazuri, mortalitatea pare mai scăzută decât se estimase anterior. Riscul stratificat în CMH este următorul: moarte subită, tahiaritmie ventriculară şi insuficienţă cardiacă. Instalarea decompensării cardiace este de rău augur, decesul survenind la interval de circa 2 ani. Cele mai delicate probleme se pun în legătură cu prognosticul bolnavului asimptomatic dar diagnosticat genetic ca suferind de CMH. Ce fel de activitate sportivă poate susţine acesta, sau este mai prudent să evite orice efort fizic susţinut?

Tratamentul CMH are ca scop prevenirea morţii subite şi creşterea calităţii vieţii, prin tratament simptomatic care are în vedere îmbunătăţirea umplerii diastolice şi reducerea

Tabel 10.14. Modificări ECG în CMH

Criterii majore	Criterii minore
• HVS Scorul Romhilt-Estes ≥ 4	• Atriul stâng mărit P negativ
• ST supradenivelat	• PR scurt
• T inversat şi adânc	• Microvoltaj în conducerile standard
• Unde Q > 0,04 mm > 1/3R	• Bloc de ramură
• Tulburări de ritm	• QT prelungit > 0,45 sec. (24-32% din cazuri)

ischemiei miocardice. Diversitatea clinică şi genetică a CMH face dificilă prescrierea unui tratament standardizat. *Medicaţia beta-blocantă* (propranolul) este indicată tuturor bolnavilor simptomatici sau asimptomatici la care grosimea pereţilor ventriculari este > 35 mm iar gradientul de expulzie sistolică > 50 mmHg. Efectul favorabil al acestei medicaţii asupra dispneei, a durerilor precordiale şi a toleranţei la efort par a fi datorate scăderii ritmului cardiac care, prelungind diastola, favorizează umplerea pasivă a ventriculului. Efectul inotrop negativ scade nevoile de oxigen ale miocardului. Nu există nici o dovadă că medicamentele beta-blocante protejează pacientul de moarte subită şi nici că administrarea lor profilactică ar împiedica progresiunea bolii. Se remarcă necesitatea creşterii succesive a dozelor. Se acceptă administrarea beta blocantelor în toate cazurile cu gradient sistolic crescut, chiar la adolescenţi asimptomatici.

Verapamil (blocant al canalelor de calciu) se administrează în doză de 5 mg/kg/zi ca medicament de a doua opţiune, în funcţie de experienţa şi preferinţa medicului. Efectul favorabil se datoreşte ameliorării umplerii ventriculare şi probabil reducerii ischemiei miocardice. Verapamilul este mai frecvent recomandat în formele neobstructive sau în cele asociate cu dureri precordiale. Asocierea ambelor tipuri de medicamente pare avantajoasă, iar administrarea succesivă (în caz de insucces) se practică de asemenea. Dacă apar semne de insuficienţă cardiacă, adausul diureticelor are efect favorabil. Fibrilaţia atrială survine rar la copilul cu CMH şi răspunde favorabil la amiodaronă (Cordarone), în doze de 100-300 mg/zi, acest medicament având rol şi în prevenirea recurenţelor şi posibil a morţii subite. Stadiile finale de insuficienţă cardiacă beneficiază de adausul inhibitorilor enzimei de conversie.

Cazurile rare în practica pediatrică, care au un gradient de golire > 50 mmHg, pot fi îndrumate pentru tratament chirurgical. Acesta este rezervat exclusiv formelor obstructive. Se practică miotomie/miectomie septală transaortică numai pacienţilor simptomatici, deoarece obstrucţia asimptomatică a tractului de ieşire din ventriculul stâng este compatibilă cu o durată normală de supravieţuire. În ultimii ani, s-a recomandat şi *pacing-dual secvenţial* (DDD) la pacienţii cu CMH, dar nu există consens asupra eficienţei metodei.

CMH este o contraindicaţie absolută pentru administrarea de digoxin, nitrit de amil şi nitroglicerină.

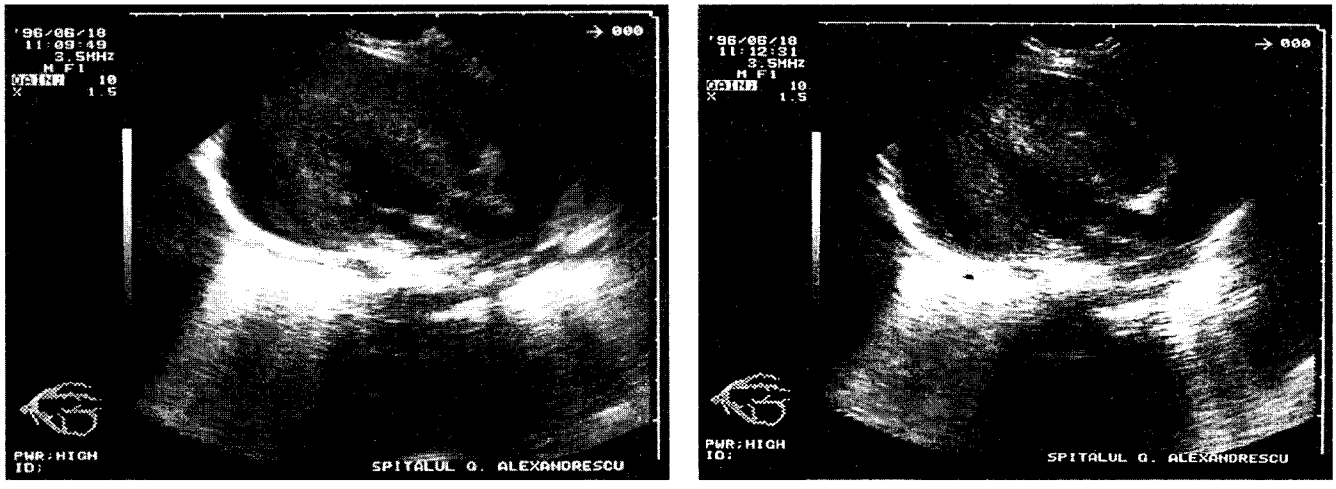


Fig. 10.30. A şi B. Cardiomiopatie hipertrofică obstructivă, Echo 2D. Secţiune ax lung parasternal. Se remarcă hipertrofia imensă a peretelui ventriculului stâng, inclusiv septul interventricular. **A.** Diastolă. Cavitate ventriculară mult redusă de volum. **B.** Sistolă. Cavitatea ventriculară redusă la dimensiunile unei fante, prin obstrucţia severă a tractului de ieşire al ventriculului stâng.

Datele genotipice au mare valoare în alegerea strategiei terapeutice, unele mutaţii fiind mai blânde, altele cu evoluţie mai gravă şi prognostic rezervat.

Cardiomiopatia dilatativă

Definiţie. Cardiomiopatia dilatativă (CMD) se caracterizează prin disfuncţie miocardică cu debit sistolic scăzut (scăderea fracţiei de ejecţie) şi scăderea remarcabilă a contractilităţii ventriculare. Consecinţele sunt creşterea dimensiunilor cordului, insuficienţă cardiacă, aritmii ventriculare şi moarte precoce. Se vor exclude cauzele cunoscute ale acestui sindrom (miocardite virale, afectarea cardiacă din SIDA, hemocromatoza bolnavilor pluritransfuzaţi cu talasemie, anomaliile de origine a arterelor coronare, deficitul de tiamină).

Genetica. Progresele recente ale geneticii moleculare au permis identificarea a 2 gene implicate în apariţia CMD. Una dintre gene codifică proteinele structurale ca distrofina şi proteina musculară LIM. Aceste proteine reprezintă aparatul contractil al miocitelor şi asigură integritatea structurală şi funcţională a celulelor miocardice. Mutaţiile genei pentru distrofină (proteina citoscheletală de membrană) conduc la moartea miocitelor sau la CMD din distrofia musculară X linkată Duchènne. Există o cardiomiopatie X linkată cu deficit de distrofină, fără afectare musculară asociată. Gena care codifică proteina musculară LIM conduce la apariţia CMD şi a cardiomiopatiei de tip merozin-negativă, prin defect de adhalină, care se transmite autozomal recesiv.

Al doilea grup de gene implicat în apariţia CMD este cel al genelor care codifică transcripţia factorilor care controlează expresia genelor miocitelor cardiace CREB (*cyclic AMP response element binding protein*). Deşi substratul genetic al CMD este mai puţin clar identificat decât în CMH, există şanse ca progresia bolii în CMD să fie prevăzută după profilul susceptibilităţii genetice.

Anumite boli clasificate şi identificate în catalogul bolilor genetice se disting prin disfuncţie miocardică asociată tabloului clinic, disfuncţie superpozabilă tabloului CMD. Acestea sunt glicogenozele (boala Pompe, de ex.) (fig. 10.31. – A şi B) deficitul sistemic primitiv de carnitină, distrofia musculară Duchènne şi Becker (care au fost deja amintite) şi ataxia Friedreich.

Nu toate cazurile de CMD sunt încadrabile în rândul bolilor genetice cu transmitere mendeliană. În distrofinopatii, cardiomiopatia nu apare legată de evoluţia şi severitatea miopatiei scheletice.

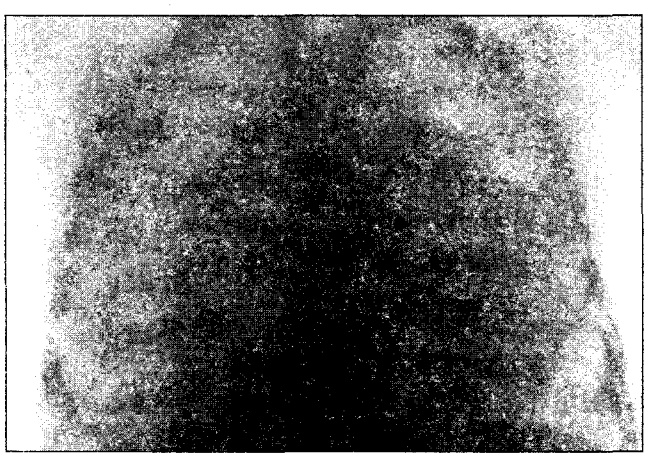
Clinica este dominată de insuficienţa cardiacă progresivă, prin disfuncţia severă a ventriculului stâng şi de aritmii ventriculare. Cardiomegalia şi scăderea progresivă a contractilităţii ventriculare condiţionează întreaga simptomatologie. Pe acest fond survin tahiaritmii ventriculare, greu de controlat terapeutic.

Staza pulmonară generată de scăderea debitului cardiac induce tahipnee, dispnee, eventual spută hemoptoică, scăderea toleranţei la efort şi chiar edem pulmonar acut. Pulsul este rapid şi slab, cu tendinţa de răcire a extremităţilor şi cianoză.

Examene paraclinice. *Radiografia cardiopulmonară* evidenţiază cardiomegalie şi stază pulmonară. Proemină în special atriul şi ventriculul stâng. Epanşamentul pleural nu este excepţional.

ECG evidenţiază tahicardie sinusală sau disritmii (contracţii ectopice, tahiaritmii supraventriculare). Hipertrofia ventriculară stângă, blocul AV, modificările segmentului ST-T şi anomaliile undei T sunt cele mai întâlnite anomalii din CMD. Monitorizarea Holter poate identifica prezenţa unor episoade de aritmie ventriculară sau supraventriculară.

Ecocardiografia exclude epanşamentele pericardului care pot realiza aspecte radiologice echivoce. Poate obiectiva dilatarea cavităţilor atriale şi ventriculare stângi, cu hipokinezie globală a pereţilor ventriculari, scăderea



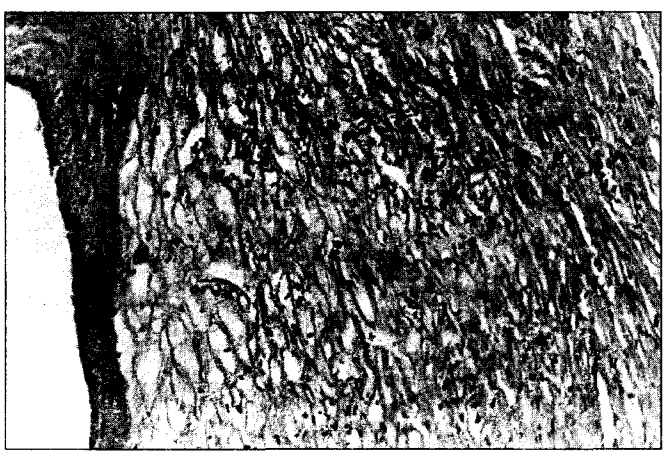


Fig. 10.31. Glicogenoză (boala Pompe). **A.** Aspect radiologic. Cardiomegalie importantă la un sugar de 4 luni. **B.** Aspectul microscopic al miocardului în boala Pompe. Prin stocarea glicogenului la nivelul miocitelor, celulele au aspect destins, „vegetal", cu nucleul împins la periferie.

fracţiei de ejecţie < 45% şi a fracţiei de scurtare < 25% (figurile 10.32. – A şi B, 10.33.). O fracţie de ejecţie < 12% nu permite supravieţuirea. Identificarea originii arterelor coronare este obligatorie. Examinarea Doppler identifică regurgitarea mitrală şi tricuspidiană (fig. 10.34.).

Biopsia endomiocardică este esenţială pentru a distinge CMD de miocardita interstiţială care poate prezenta la debut acelaşi tablou clinic şi ecocardiografic. Utilizarea criteriilor Dallas pentru susţinerea diagnosticului de miocardită permite un prognostic realist. Echilibrarea hemodinamică anterioară şi evitarea oricărei manevre invazive care nu este esenţială pentru diagnostic se impune. Riscul perforării unui miocard subţiat este real. În afara criteriilor histologice clasice, PCR şi identificarea anticorpilor împotriva receptorilor βi sunt necesare. Recent, a fost subliniat rolul apoptozei în progresia către insuficienţă cardiacă ireductibilă a CMD şi aceasta poate fi obiectivată pe specimene de miocard obţinute prin biopsie.

Prognostic. Boală heterogenă etiologic şi genetic, CMD nu permite afirmarea unor criterii clare pentru stabilirea prognosticului şi aprecierea duratei de supravieţuire. Referitor la istoria naturală a CMD, se acceptă că la 1 an de la stabilirea diagnosticului supravieţuirea este de 63,9% şi ea scade la 20,8% la 5 ani, altfel spus, mortalitatea prin CMD este de 27-37% după 1 an şi de 66% după 5 ani. Din păcate, nu există modificări radiologice, ECG, ecocardiografice sau parametri hemodinamici cu semnificaţie prognostică certă. Aşa zisele ameliorări spontane (tardive) ale CMD la copil nu pot fi explicate decât prin încadrarea incorectă a unor miocardite în diagnosticul de CMD. Scăderea FE < 15% creşte riscul accidentelor tromboembolice. Relaţia posibilă recent sugerată în literatură între miocardită şi CMD a fost discutată în subcapitolul „Miocardita acută".

Tratamentul suportiv al CMD se suprapune peste cel al insuficienţei cardiace şi constă din medicamente cu acţiune inotrop pozitivă (digoxin-dobutamină), diuretice şi inhibitori ai enzimei de conversie (captopril, enalapril) ultimele fiind dovedite a scădea rata mortalităţii.

Relativ recent au fost raportate efecte terapeutice pozitive în tratamentul de lungă durată cu medicamente betablocante la bolnavi cu CMD şi tahicardie de repaus. Iniţial, această medicaţie a părut hazardată, beta blocantele fiind recunoscute pentru efectul lor inotrop negativ. S-a demonstrat că un cord cu insuficienţă cardiacă este supus unei activări adrenergice cronice şi aceasta are efect negativ asupra evoluţiei. Beta blocantele administrate în CMD reduc stresul metabolic prin scăderea frecvenţei cardiace, ceea ce ameliorează echilibrul metabolic miocardic. Dacă se acceptă că gradul de activare neuroendocrină este un predictor de mortalitate prin CMD, combinarea IEC cu medicaţia beta blocantă pare a fi cel mai logic tratament al insuficienţei cardiace din CMD. Oricum, trialuri eficiente au confirmat această presupunere teoretică. În anul 1996 s-a propus hormonul de creştere (*GH-growth hormone*) în tratamentul CMD. S-a pornit de la observaţia că hipertrofia cardiacă este un răspuns fiziologic care apare ca mecanism de adaptare la un exces de încărcare hemodinamică. GH este un reglator fiziologic al creşterii miocardice, ameliorând performanţele ventriculare. Printre acţiunile GH asupra cordului notăm creşterea masei miocardice, ameliorarea funcţiei cardiace şi remodelarea ventriculară. Existând aceste premise teoretice, s-a propus administrarea GH în tratamentul CMD. Doza recomandată a fost de 14 UI/săptămână. Rezultatele preliminare sunt încurajatoare.

CMD constituie cea mai frecventă indicaţie pentru transplantul de cord la vârsta pediatrică. Pentru ca bolnavii să fie incluşi pe o listă de aşteptare, insuficienţa

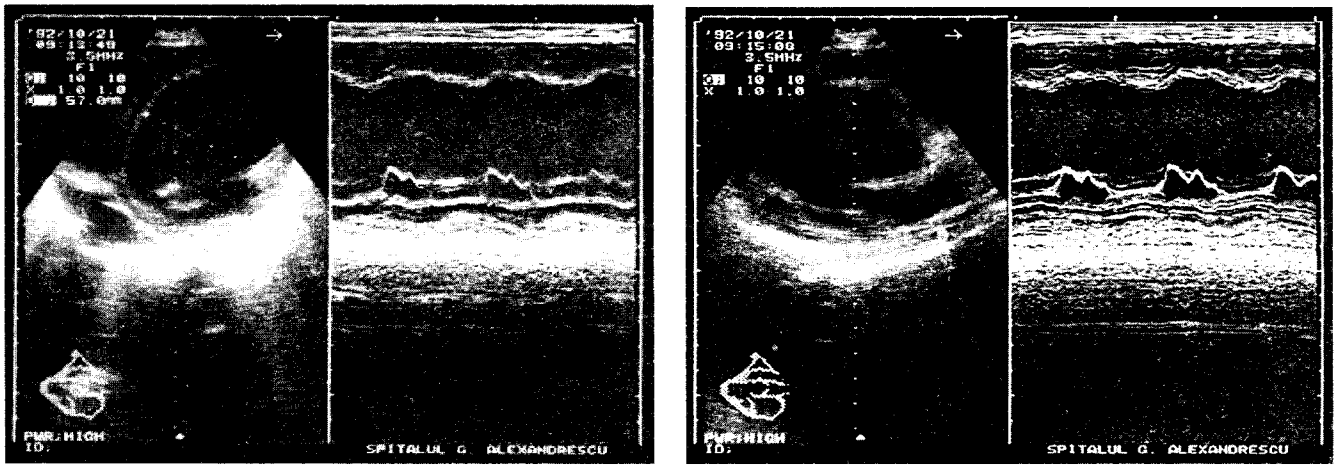


Fig. 10.32. Cardiomiopatie dilatativă la un sugar în vârstă de 4 luni. Ecocardiografia 2-D (axul lung parasternal) şi mod M evidenţiază: **A.** Dilatare importantă ventriculară stângă (57 mm la sfârşitul diastolei) cu bombarea septului interventricular spre cavităţile drepte. **B.** Motilitate redusă a septului ventricular şi a peretelui posterior; amplitudine redusă de deschidere a valvei mitrale.

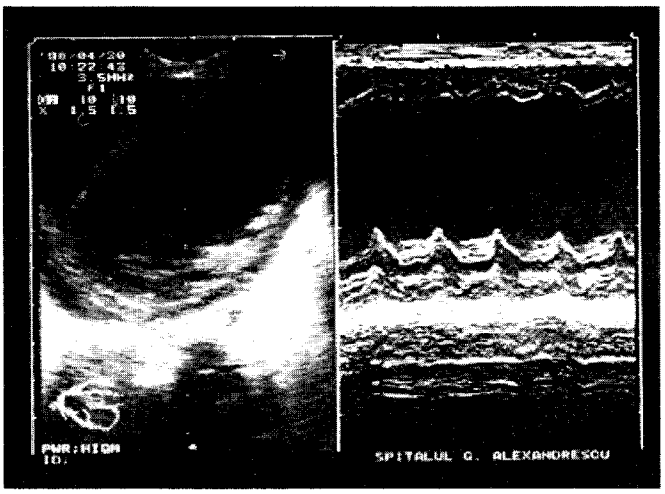


Fig. 10.33. Echo 2D. Cardiomiopatie dilatativă. Dilataţie importantă a ventriculului stâng. Modul M. Amplitudinea redusă a mişcărilor septului ventricular, amplitudinea redusă de deschidere a valvei mitrale cu dilataţie ventriculară stângă importantă.

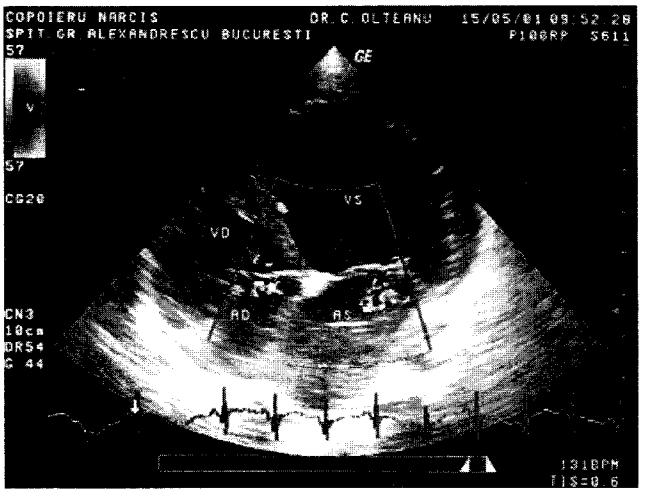


Fig. 10.34. Echo Doppler. Dilataţie importantă a ventriculului stâng cu regurgitaţie mitrală şi tricuspidiană.

cardiacă trebuie să se agraveze progresiv, fracţia de ejecţie să scadă cu regularitate, în ciuda tratamentului, presiunea atrială să crească ≥ 5 mmHg, presiunea în artera pulmonară să crească ≥ 10 mmHg (sau ambele), indexul cardiac să scadă ≥ 30%, iar bolnavul să aibă nevoie de internări repetate (> 3 în 3 luni, pentru insuficienţă cardiacă sau aritmii). Dacă aceste criterii sunt îndeplinite, bolnavul cu CMD devine candidat pentru transplantul de cord.

Cardiomiopatia restrictivă

Cardiomiopatia restrictivă (CMR) este o noţiune relativ nouă. Este definită ca o boală a muşchiului cardiac caracterizată prin afectarea umplerii ventriculare, dar cu păstrarea sau scăderea uşoară a volumelor sistolic şi diastolic. Pereţii ventriculari rămân de dimensiuni normale sau se hipertrofiază uşor. Caracteristică este creşterea rigidităţii pereţilor ventriculari; miocardul este mai puţin distensibil şi devine necompliant. Din punct de vedere hemodinamic, sunt reproduse condiţiile realizate în pericardita constrictivă (PC). Acest proces afectează predominant unul sau ambii ventriculi.

CMR este foarte rară la copil, datele existente fiind o extrapolare a datelor de la adult (în mare parte). Într-un studiu retrospectiv (1975-1993) în Clinica Mayo (SUA), au fost diagnosticate 8 cazuri pediatrice, iar într-un alt studiu (1967-1996) în Universitatea Houston (Texas) au fost diagnosticate 12 cazuri pediatrice. Vârsta medie de debut în pediatrie este de 4,6 ani. Unii autori semnalează o repartiţie egală pe sexe; în alte studii se vorbeşte despre predominenţa sexului feminin. Prognosticul la copil este mai grav decât la adult, 75% dintre bolnavi decedează la 6 ani de la stabilirea diagnosticului. Durata medie de supravieţuire la vârsta pediatrică pare a fi 1,4 ani.

Din punct de vedere fiziopatologic, creşterea rigidităţii miocardului face ca presiunea intraventriculară să crească la modificări mici de volum. Volumul sistolic fix caracterizează acest sindrom.

Etiologia este polimorfă, citându-se boli miocardice neinfiltrative (CMR idiopatică, CMR familială, CMR diabetică), boli miocardice infiltrative (amiloidoza primitivă şi secundară, boala Gaucher, boala Hurler, Boala Fabry), boli de stocaj (hemocromatoza primitivă sau secundară din talasemii, glicogenoza), boli endomiocardice (fibroza endomiocardică, sindroame hipereozinofilice, radiaţii, efectul toxic al antraciclinei).

CMR idiopatică poate avea sau nu caracter familial. S-a descris o formă autozomal dominantă, cu bloc AV şi miopatie scheletică. Forma dominantă asociată sindromului Noonan este mai frecvent diagnosticată în pediatrie (citată uneori asociată cu CMH). Din punct de vedere microscopic, se constată fibroza interstiţială în grade variate. Fibroza nodului sinusal sau atrioventricular explică tulburările de ritm asociate.

Amiloidoza primitivă sau secundară se caracterizează prin înlocuirea miocardului contractil prin depozite infiltrative interstiţiale. Transtiretina poate fi identificată prin analiza imunohistochimică a fragmentului de miocard recoltat prin biopsie.

Fibroza endomiocardică şi cardiomiopatia eozinofilică (endocardita Löffler) sunt CMR asociate cu eozinofilie, citate la adult, dar rareori diagnosticate în pediatrie.

Fibroza endomiocardică poate apărea după tratament cu antraciclină sau iradiere pentru boli neoplazice (de exemplu, în boala Hodgkin).

Clinica se caracterizează prin semne de insuficienţă cardiacă stângă (dispnee, ortopnee) sau dreaptă (edeme, ascită, turgescenţă jugulară) în absenţa cardiomegaliei,

ceea ce este veritabila caracteristică a bolii. Semnele clinice se suprapun peste cele ale pericarditei constrictive, de care trebuie diferenţiată (atenţie la antecedentele tuberculoase). Tulburările de ritm şi fenomenele tromboembolice caracterizează CMR.

Diagnosticul pozitiv se susţine ecocardiografic sau prin cateterism cardiac. Diametrele cordului sunt normale (radiologic şi ecocardiografic), cu dilataţie atrială. Pe ECG se înregistrează anomalii ale segmentului ST-T. Ecocardiografia Doppler evidenţiază creşterea vitezei de umplere diastolică (>1m/sec.), scăderea vitezei de umplere atrială (< 0,5m/sec.), creşterea raportului dintre viteza de umplere diastolică şi umplerea atrială. Cateterismul cardiac se practică pentru obţinerea biopsiei miocardice şi a datelor hemodinamice. Presiunea sistolică din ventriculul drept este ≥ 40 mmHg, presiunea diastolică din atriul drept este ≥ 15-20 mmHg (ca în PC!); se mai remarcă egalizarea presiunilor diastolice ale celor doi ventriculi sau presiunea sistolică din ventriculul stâng depăşeşte cu numai 5 mmHg presiunea din ventriculul drept.

Diagnosticul de tuberculoză în antecedente impune diagnosticul diferenţial cu PC (tabel 10.15.).

Tratamentul este simptomatic, diureticele (care scad presarcina) având rol esenţial. Apariţia fibrilaţiei atriale înrăutăţeşte disfuncţia diastolică (caracteristică bolii). Menţinerea ritmului sinusal este esenţială. Tratamentul pacienţilor cu fibrilaţie atrială, regurgitaţie mitrală şi debit cardiac scăzut va include medicaţie antitrombotică. Transplantul de cord este considerat o opţiune terapeutică rezonabilă în aceste cazuri.

Fibroelastoza endocardică

Fibroelastoza endocardică (FEE) este o entitate clinico-patologică distinctă, tipică sugarului şi copilului, care se caracterizează prin îngroşarea parcelară sau difuză a endocardului ce capătă un aspect particular alb-sidefiu. Se descriu două forme clinice. Un prim grup se caracterizează prin insuficienţă cardiacă cu debut precoce, cardiomegalie şi disfuncţie sistolică (se suprapune definiţiei CMD) şi un al doilea grup, mai heterogen, este asociat unor boli congenitale de cord, cu tulburări de evacuare sistolică care realizează supraîncărcarea ventriculară stângă (stenoza aortică valvulară, de ex.).

Etiologia FEE este neclară. Se discută despre cauze genetice (boală endocardică cu transmitere genetică) sau dobândite (infecţii virale dobândite intrauterin, ischemie subendocardică prelungită). Cele mai multe argumente converg către etiologia virală, considerându-se că îngroşarea endocardică este sechela unei miocardite cu debut prenatal. Virusurile incriminate sunt Coxsakie B, virusul urlian şi paramixovirusurile. Se consideră că miocardita virală din timpul vieţii intrauterine este precursorul FEE.

Anatomie patologică. Cordul este remarcabil mărit de volum. Ventriculul stâng este dilatat, dar peretele ventricular nu este îngroşat. Endocardul nu mai este transparent ci apare gros, de culoare alb-sidefie, comparat cu „porţelanul". Se realizează o îngustare a tractului de ieşire din ventriculul stâng. Valvele şi cordajele sunt acoperite cu acelaşi endocard, mult îngroşat. Microscopic, endocardul are structuri multiple de colagen şi elastină. Pare a fi vorba de o creştere *cantitativă* şi nu calitativă a straturilor de bază ale endocardului (figurile 10.35., 10.36.). Miocardul are structură normală.

Clinica. Nu există nici un semn clinic sau o modificare hemodinamică caracteristice FEE şi diagnosticul sigur este doar necroptic! Debutul este precoce (80% în primul an de viaţă), cu episoade recurente de insuficienţă cardiacă cu preponderenţă stângă (dispnee cu polipnee, *wheezing*, raluri umede, tiraj), dificultăţi de alimentaţie, dispnee. Prin definiţie, trei astfel de episoade survenite

Tabel 10.15. Diagnosticul diferenţial între cardiomiopatia restrictivă şi pericardita constrictivă (după Kushwaha, 1997).

Tip de evaluare	Cardiomiopatia restrictivă	Pericardita constrictivă
Examen fizic	Semn Küssmaul ±, şoc apexian vizibil Prezenţa zgomotului 3 sau 4 Sufluri de regurgitare ±	Semn Küssmaul±, şoc apexian-nepalpabil Frecătură pericardică ± Absenţa suflurilor de regurgitare
ECG	Voltaj scăzut, deviere la stânga a axei electrice, fibrilaţie atrială, tulburări de conducere, unde Q	Voltaj scăzut (< 50%)
Echocardiografie Echo Doppler	Îngroşarea pereţilor (în amiloidoză), îngroşarea valvulară (amiloidoza) Scăderea velocităţii VS şi VD în inspir	Perete şi valve normale Îngroşarea (şi calcifierea) pereţilor pericardici, uneori vizibilă. Creşterea velocităţii VD şi scăderea velocităţii VS în inspir
Cateterism cardiac	Presiunea la sfârşitul diastolei din ventriculul stâng egală (sau cu numai 5 mmHg mai mare) cu cea a ventriculului drept	Presiunea la sfârşitul diastolei în ambii ventriculi este egală. Presiunea sistolică în VD < 50 mmHg. Presiunea la sfârşitul diastolei în VD este > 1/3 din presiunea sistolică a VD
Biopsie endomiocardică	Etiologie specifică	Normal
CT-MRI	Pericard normal	Pericard îngroşat

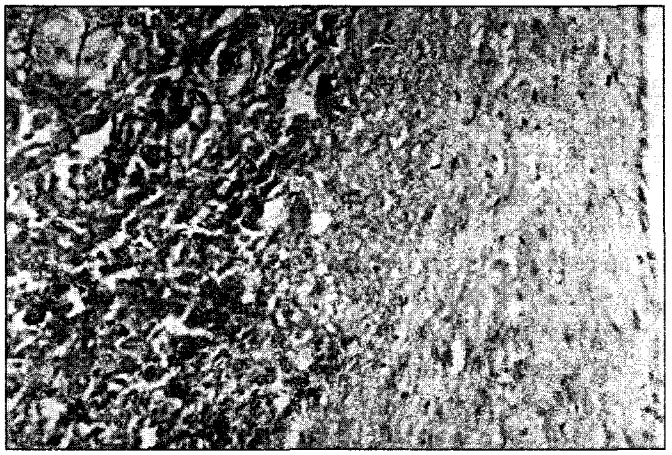


Fig. 10.35. Fibroelastoză endocardică. Aspect histologic (col. HE). În dreapta imaginii endocardul foarte îngroşat, fibroza miocardului subiacent.

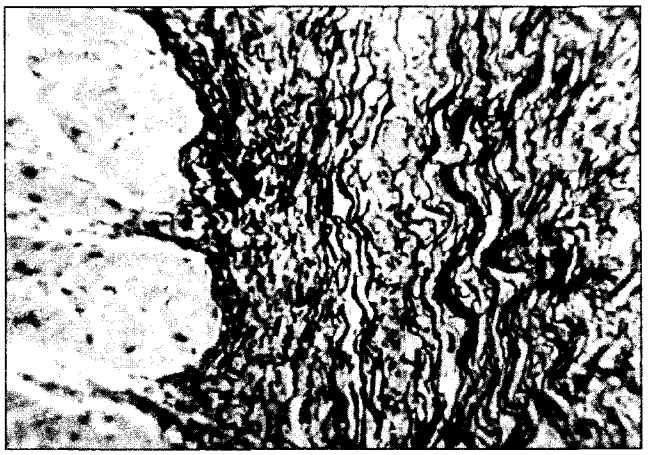


Fig. 10.36. Fibroelastoză endocardică. Aspect histologic (col. orceină). Dezvoltarea exuberantă a ţesutului elastic subendocardic colorat în neagru cu orceină.

în primele 6 luni de viaţă trebuie să trezească suspiciuni asupra acestui diagnostic. Simptomatologia predominant respiratorie va crea confuzia cu diagnosticul mai banal de „infecţii respiratorii recurente, *wheezing* recurent, bronşiolită recurentă". Cardiomegalia, absenţa suflurilor, hepatomegalia, tahicardia şi dificultăţile de alimentare sunt sugestive pentru diagnostic.

Examene paraclinice. Radiologic se constată un cord mare, globular şi stază pulmonară. ECG identifică semne de HVS în 75% dintre cazuri, unde Q, inversarea undei T. Mai mult de jumătate dintre bolnavi au *pattern* ECG de dilataţie atrială, 25% au tulburări de ritm şi de conducere, WPW, bloc de ramură stângă sau bloc complet AV.

Ecocardiografia poate fi normală, notându-se o uşoară îngroşare a pereţilor ventriculari, dar FE este scăzută şi dimensiunile ventriculului stâng la sfârşitul sistolei şi la sfârşitul diastolei depăşesc standardele vârstei. Cateterismul cardiac evidenţiază creşterea presiunii la sfârşitul diastolei în atriul şi ventriculul stâng.

Biopsia endomiocardică poate aduce dovezi histopatologice în favoarea diagnosticului de FEE.

Prognosticul este dificil de formulat, datorită dificultăţilor de diagnostic *in vivo*. Toţi supravieţuitorii par a nu fi suferit de FEE, în absenţa unor argumente histologice ferme. În mod tipic, debutul bolii şi decesul sugarului au loc în primele 6 luni de viaţă. Se acceptă o evoluţie ciclică, cu episoade recurente de insuficienţă cardiacă. Dintre pacienţii cu semne sugestive de FEE pe ECG, 1/3 decedează, 1/3 supravieţuiesc cu cardiomegalie reziduală şi 1/3 se vindecă (categorie discutabilă). Majoritatea autorilor se îndoiesc de autenticitatea vindecării FEE. Se constată o remarcabilă scădere a FEE în ultimele două decenii, atât în ţara noastră cât şi în lume (SUA de ex.), greu de interpretat dar indubitabilă. Diagnosticul precoce şi tratamentul susţinut par să îmbunătăţească prognosticul.

Tratamentul optim este digitalizarea cronică cu digoxin oral, doză de întreţinere (0,01 mg/kg/zi) după o primă doză de încărcare. Administrată precoce şi timp îndelungat (2-3 ani!), pare să favorizeze vindecarea clinică, cu normalizarea ECG şi apoi remiterea cardiomegaliei. Uneori, este utilă asocierea diureticelor de 2-3 ori/săptămână.

Displazia aritmogenă a ventriculului drept

Entitate distinctă, rară, de etiologie necunoscută, apare sporadic sau familial. Se caracterizează prin „ventricul drept papiraceu" (perete foarte subţire) datorită înlocuirii ţesutului miocardic contractil cu ţesut fibros sau adipos între care se mai pot identifica rare insule de cardiomiocite. Recent, a fost subliniat rolul apoptozei în depleţia celulară neinflamatorie a miocitelor. Se pare că involuţia fiziologică a ventriculului drept, care are loc postnatal prin contribuţia probabilă a apoptozei, are loc excesiv; o parte a miocitelor dispar, fiind înlocuite de ţesut gras şi colagen fără proprietăţi contractile. Se realizează o creştere periculoasă a excitabilităţii ventriculului drept, cu aritmii ventriculare paroxistice. Clinica se caracterizează prin tahiaritmii ventriculare severe, greu de controlat prin medicaţia antiaritmică. Acestea se află la originea morţii subite, care poate surveni la orice vârstă, inclusiv la tinerii atleţi (a se deosebi de moartea subită din CMH).

INSUFICIENŢA CARDIACĂ

Insuficienţa cardiacă este un sindrom clinic pluri-etiologic definit prin incapacitatea miocardului de a asigura un debit sanguin adecvat nevoilor metabolice ale organismului, inclusiv celor necesare procesului de creştere.

În termeni funcţionali, insuficienţa cardiacă se caracterizează prin scăderea debitului sistolic al ventriculului

stâng, obiectivată prin scăderea fracţiei de ejecţie, în condiţiile unei întoarceri venoase normale sau chiar crescute.

Etiologie. Etiologia insuficienţei cardiace (IC) la copil este profund diferită de cea de la adult şi diferă în funcţie de vârsta copilului.

Prima cauză de IC la nou născut şi sugar este reprezentată de *bolile congenitale de cord* care realizează tulburări hemodinamice. Următoarele entităţi sunt mai frecvent întâlnite: sindromul de cord stâng hipoplazic, coarctaţia de aortă, stenoza aortică valvulară şi supravalvulară, defectul septal ventricular, întoarcerea venoasă pulmonară anormală, transpoziţia de vase mari, trunchiul arterial comun. Anomalia de origine a arterelor coronare produce IC prin inducerea ischemiei miocardice. Dintre cauzele mai rare se pot cita boli primitive miocardice (miocardite, cardiomiopatii metabolice), sau *low output syndrome* care poate apărea imediat postoperator, după operaţie pe cord deschis, cu circulaţie extracorporeală sau ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*). Nou născutul poate prezenta IC prin tahicardii supraventriculare cu debut intrauterin sau bloc total AV cu AV < 50/minut. Fistula arterio-venoasă intracraniană este o cauză rară şi relativ dificil de diagnosticat la nou născut. Fibroelastoza endocardică, considerată azi o varietate de CMR, are o incidenţă în scădere în statisticile internaţionale şi naţionale, dar rămâne o cauză posibilă de IC la sugar.

După perioada de sugar, dacă numărul bolilor congenitale de cord ar beneficia de tratament chirurgical într-un procent mai ridicat şi în ţara noastră, numărul cazurilor de IC din prima copilărie s-ar reduce dramatic. Se menţin în actualitate malformaţiile congenitale de cord care nu au putut fi operate şi au supravieţuit perioadei de sugar şi cardiomiopatiile. Reumatismul articular acut, a cărui incidenţă este într-o mare scădere, rămâne o cauză posibilă de decompensare cardiacă. Bolile inflamatorii miocardice şi pericardice de etiologie virală par a-i lua locul. O cauză specifică care nu trebuie uitată este infecţia HIV în stadiul SIDA. Insuficienţa cardiacă hipodiastolică din pericarditele constrictive tuberculoase nu trebuie considerată de domeniul trecutului, având în vedere recrudescenţa bolii.

Endocardita bacteriană nu pare a avea o incidenţă scăzută, în ciuda numărului tot mai mare de bolnavi cu cord congenital operat. Se adaugă acestui lot cazurile de endocardite nozocomiale. Oricum, o IC care nu răspunde în mod expectat la tratament trebuie evaluată şi pentru posibilă endocardită, dacă se conjugă factorii favorizanţi şi determinanţi.

În sfârşit, cardiomiopatiile, deşi rare, pot debuta la vârsta pediatrică. Confuzia între cardiomiopatia dilatativă şi miocardita interstiţială, în absenţa unei biopsii endomiocardice este frecventă. Dintre cauzele secundare de IC, bolile pulmonare, care realizează hipoxie, hipercapnie şi acidoză, duc la hipertensiune arterială pulmonară şi decompensare cardiacă la sugar. Asocierea suferinţei elementului contractil va fi avută în vedere. Fibroza chistică este probabil unica etiologie a cordului pulmonar cronic la vârsta pediatrică, în condiţiile unei hipoxii cronice, de lungă durată. Nu se va pierde din atenţie posibilitatea unei suferinţe miocardice sau vasculare descrise separat în FC. Orice creştere brutală a tensiunii arteriale sistemice (glomerulonefrită poststreptococică, feocromocitom) poate conduce la decompensare cardiacă tranzitorie cu tablou clinic de insuficienţă ventriculară stângă. Anemia severă şi hemosideroza caracteristice sindroamelor talasemice homozigote pot conduce la decompensare cardiacă. Boala Kawasaki, prin leziunile miocardice şi coronariene spre care poate evolua, constituie o varietate rară, dar specifică copilăriei, de IC. *Toate cauzele de CMD secundară constituie posibile etiologii de IC.*

Tumorile cardiace primitive, printre care rabdomioamele din scleroza tuberoasă, pot fi întâlnite în > 50% dintre cazurile diagnosticate în copilărie; prin afectarea hemodinamică sau a elementului contractil pot genera IC, deşi ele pot fi o descoperire ecocardiografică, iniţial asimptomatică. Chimioterapia agresivă a bolilor oncologice pediatrice a adus în prim plan decompensarea cardiacă ca efect toxic al terapiei cu doxorubicină. Simpla trecere în vârstă a etiologiilor posibile ale IC la vârsta pediatrică relevă diferenţe remarcabile faţă de cauzele acestui sindrom la vârsta adultă (tabelele 10.16.-10.20.).

Patogenie. IC este probabil cel mai complex sindrom cardiovascular ale cărui verigi patogenice nu sunt nici până acum pe deplin înţelese.

Iniţial este vorba despre o disfuncţie cardiacă, cu scăderea debitului ventricular stâng. Toată mulţimea de semne şi simptome ale IC reflectă, în fond, răspunsul organismului la scăderea funcţiei cardiace. Punctul nodal este reprezentat, în concepţia fiziopatologică actuală, de *activitatea neuro-hormonală* care induce vasoconstricţie periferică, retenţie hidrosalină şi modificări structurale şi funcţionale ale organelor şi sistemelor (rinichi, plămâni, mase musculare). Activarea neuro-hormonală se soldează cu efecte cardiace şi vasculare. În accepţia acestei teorii, recunoscută de comunitatea internaţională a medicilor cardiologi, IC se dezvoltă şi progresează datorită activităţii mai multor sisteme endocrine. Activarea sistemului renină-angiotensină induce vasoconstricţie sistemică şi favorizează retenţia de apă şi sodiu. Independent de această acţiune, sistemul renină-angiotensină are efecte delatorii asupra funcţionalităţii cardiace (nivelurile ridicate de norepinefrină şi angiotensină scad contractilitatea fibrelor miocardice). IC trebuie înţeleasă ca rezultatul interacţiunii dintre scăderea performanţei elementului contractil, creşterea volumului circulant, vasoconstricţie periferică şi activare neurohormonală. Se poate vorbi despre un mecanism autocrin şi paracrin, în

Tabel 10.16. Etiologia insuficienţei cardiace la făt

Sinonim: hidrops fetal.
Diagnostic posibil prin ecografie fetală.
- Tahiaritmii prelungite cu ritm rapid (peste 200/min)
- Bloc AV complet cu AV sub 50/min.
- Fistule arterio-venoase cu şunt mare.
- Anemie severă (izoimunizare Rh).

Tabel 10.17. Etiologia insuficienţei cardiace la nou-născut

A. Malformaţii congenitale de cord
(în ordinea frecvenţei cu care determină IC)
- Sindrom de cord stâng hipoplazic
- Stenoză aortică valvulară severă
- Coarctaţie de aortă severă
- Persistenţa canalului arterial cu debit mare, la prematur cu SDR
- Transpoziţia marilor vase
- Canal atrio-ventricular
- DSV cu şunt larg stânga-dreapta
- Trunchi arterial comun
- Anomalia totală a întoarcerii venoase
- Anomalie de implantare a arterelor coronare cu ischemie miocardică

B. Alte cauze
- Sindrom asfixic grav
- Anemie hemolitică gravă prin izoimunizare Rh
- Detresă respiratorie
- Sepsis
- Tahiaritmie prelungită

SDR = sindrom de detresă respiratorie; DSV = defect septal ventricular

Tabel 10.18. Etiologia insuficienţei cardiace la sugar

A. Malformaţii congenitale de cord
(în ordinea frecvenţei cu care determină IC)
- Canal atrio-ventricular
- DSV cu şunt larg stânga-dreapta
- DSA+DSV cu şunt larg stânga-dreapta + PCA cu şunt mare stânga-dreapta
- Coarctaţie de aortă
- Trunchi arterial comun
- Ventricul unic
- Anomalia totală a întoarcerii venoase
- Anomalia de origine a arterelor coronare
- Stenoză aortică valvulară strânsă
- Transpoziţie de vase mari

B. Sindrom de debit cardiac scăzut post operator (*low output syndrome*)

C. Boli primare ale miocardului
- Miocardite
- Cardiomiopatii
- Glicogenoze

D. Tahiaritmie prelungită cu ritm rapid, peste 200/min.

DSA = defect septal atrial; PCA = persistenţa canalului arterial

Tabel 10.19. Etiologia insuficienţei cardiace după vârsta de un an

- Miocardite
- Pericardită cu tamponadă şi IC hipodiastolică
- Hipertensiune arterială (glomerulonefrită)
- Cardiomiopatie
- Endocardită bacteriană
- Boli de colagen
- Aritmii cardiace severe
- Malformaţii congenitale de cord rămase neoperate
- Reumatism articular acut (cauză rară în prezent)

Tabel 10.20. Cauze rare de insuficienţă cardiacă la sugar şi copil

- Anemie severă (beta-talassemie majoră)
- Glicogenoze
- Mucopolizaharidoze
- Vasculite
  - boala Kawasaki
  - arteriopatie calcifiantă infantilă
- Ataxie Friedriech
- Distrofie musculară Duchènne
- Tumori cardiace primitive
- Cauze toxice: doxorubicină
- Sindromul imunodeficienţei dobândite

care peptidele circulante mediază evenimentele locale pentru declanşarea reacţiilor adaptative ce au drept consecinţă, în final, depresia funcţiei cardiomiocitelor şi trecerea de la disfuncţie ventriculară compensată la IC decompensată.

Se ştie că reducerea semnificativă a debitului cardiac şi creşterea presiunii diastolice de umplere a ventriculului stâng activează mecanisme compensatorii periferice, mediate neurogenic şi endocrin.

Stimularea adrenergică şi creşterea cantităţii catecolaminelor circulante constituie un răspuns compensator la scăderea debitului cardiac. În prima etapă, faza acută a IC, acest fenomen are un efect benefic, de ameliorare hemodinamică, prin creşterea alurii ventriculare (efect cronotrop pozitiv), creşterea contractilităţii miocardului (efect inotrop pozitiv), vasoconstricţie sistemică şi creşterea presiunii sanguine. Suprastimularea adrenergică de lungă durată (persistentă) antrenează însă deteriorare hemodinamică, determinând hipertrofie miocardică şi consum crescut de oxigen, necroza cardiomiocitelor şi stimularea fibrozei, accelerarea apoptozei miocitelor, mediată adrenergic, precum şi activarea eliberării de radicali liberi oxidanţi (puternic vasoconstrictori) de către celulele endoteliului vascular.

Sistemul renină-angiotensină. Angiotensina II este cel mai puternic peptid vasoconstrictor cunoscut, care se formează sub acţiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (*angiotensin converting enzyme*). ACE este larg

distribuită în organe şi ţesuturi, microcirculaţie, endoteliu muscular. Angiotensina II este responsabilă de hipertrofia cardiacă compensatorie iar experimental s-a dovedit că stimulează expresia protooncogenelor fetale, fiind un factor de creştere a fibrelor miocardice. Nivelul seric al ACE creşte de 5-6 ori în IC şi există o corelaţie directă între acest nivel şi dilatarea cavităţilor ventriculare.

Peptidul natriuretic atrial (PNA) este un hormon peptidic de origine cardiacă, care se eliberează ca răspuns la distensia atrială şi are rolul de a menţine homeostazia sodiului (prin natriureză). Are acţiune vasodilatatoare şi prin aceasta contracarează efectul vasoconstrictor al angiotensinei. În IC, sinteza şi eliberarea peptidului natriuretic crese de câteva ori, astfel că este cotat ca un marker important de IC. În ciuda nivelului seric ridicat al PNA, se remarcă lipsa de răspuns a rinichiului la acţiunea natriuretică a acestuia şi retenţia paradoxală de apă şi sare. Răspunsul renal neobişnuit este consecinţa scăderii perfuziei renale şi activării sistemului renină-angiotensină. PNA are acţiune inotrop negativă şi este un factor inhibitor al creşterii miocardice.

Citokinele inflamatorii sunt şi ele implicate în tranziţia de la disfuncţie ventriculară la IC declarată. S-a demonstrat nivelul seric ridicat al factorului de necroză tumorală (TNF) în IC.

Printre multiplele efecte ale acestor citokine, se recunoaşte şi acela inotrop negativ, asociat cu creşterea permeabilităţii capilare, efect demonstrat pe modele experimentale şi în şocul endotoxinic. Hiperuricemia asociată IC este considerată şi ea un marker al inflamaţiei cronice, alături de celelalte citokine circulante, receptori solubili şi molecule de adeziune. Nivelul seric al acidului uric este în strânsă relaţie cu markerii circulanţi ai inflamaţiei, crescuţi în IC. Acidul uric creşte în relaţie cu activitatea xantin-oxidazei.

În concluzie, trecerea de la disfuncţia cardiacă sistolică asimptomatică la IC declarată presupune intervenţia în trepte a mai multor mecanisme compensatorii. Deşi hormonii vasodilatatori sunt stimulaţi la începutul deteriorării funcţiei miocardice, balanţa înclină, în final, spre predominenţa hormonilor vasoconstrictori, activarea vasoconstricţiei arteriale, creşterea postsarcinii prin retenţia apei şi sării, creşterea volumului circulant. Această reacţie poate îmbunătăţi temporar debitul cardiac dar, printr-un cerc vicios care ia naştere, disfuncţia miocardică progresivă şi acumularea de lichide se accentuează. Incapacitatea bolnavului cu IC de a elimina excesul de apă şi sare se datorează şi unui control inadecvat al baroreflexului (inhibiţia eliberării hormonului antidiuretic - ADH) asociat cu creşterea Na-K-ATP-azei în baroreceptori (efect parţial contracarat de glicozizii digitalici).

Au fost punctate doar elementele cele mai „fierbinţi" ale unui cerc vicios care explică totuşi parţial mecanismul IC cronice.

Manifestări clinice

Grupul de lucru „Insuficienţa cardiacă" al Societăţii Europene de Cardiologie a elaborat, în anul 1995, un ghid de diagnostic şi tratament al insuficienţei cardiace cronice, ghid care constituie bibliografia principală a acestui capitol. Se face distincţie între disfuncţia cardiacă asimptomatică şi IC, responsivă sau neresponsivă la tratament. În sfârşit, în unele cazuri, IC poate fi demonstrată doar prin proba la efort.

Dispneea de efort şi repaus sau oboseala la efort sunt simptome caracteristice IC. Sugarul exprimă aceste simptome prin tahipnee accentuată în timpul ţipătului (când se poate adăuga cianoza perioronazală sau cianoza extremităţilor), dificultăţi de alimentaţie. Edemele periferice şi hepatomegalia sunt tipice pentru creşterea presiunii venoase şi congestia venoasă sistemică. Deşi fac parte din tabloul clinic clasic al IC, edemele periferice sunt improbabile la sugar, fiind înlocuite de o creştere nejustificată în greutate, la un copil care mănâncă puţin deoarece oboseşte la supt. Tahicardia este un semn nespecific de IC, ca şi ralurile crepitante la auscultaţie. Decompensarea cardiacă acută precipitată de o boală pulmonară se confundă cu semnele pulmonare ale insuficienţei cardiace (tahipnee, *wheezing,* tuse, raluri crepitante la baze). Cardiomegalia face parte din tabloul clasic al IC dar clinica nu mai este chemată să o aprecieze, existând metode mult mai sensibile pentru aprecierea ei.

Cuantificarea severităţii IC se practică în clinica adultului după criteriile Asociaţiei de Cardiologie din New York (NYHA – *New York Heart Association Classification of Heart Failure*). Nu există o clasificare de gravitate a IC la sugar şi copilul mic, în schimb criteriile NYHA se pot aplica cu succes la copilul mare şi adolescent. Este de subliniat că nu există corelaţie între simptome şi severitatea disfuncţiei cardiace la copilul mare şi adolescent sau între simptome şi prognostic la sugar.

În anul 2001, un comitet de experţi a propus un scor de cuantificare a IC la copil, Indexul NYU-PHFI (*New York University Paediatric Heart Failure Index*), care reprezintă o combinaţie lineară între simptome, semne fizice şi medicaţia cardiovasculară (tabelul 10.21.).

Scorul este foarte larg, între 0 şi 30.

În anul 1987, Ross a imaginat o clasificare a IC aplicabilă sugarului în vârstă de 0-6 luni, în care gradele de severitate a IC sunt corelate cu gradul de activare a sistemului nervos simpatic (nivelele plasmatice ale norepinefrinei) şi cu densitatea receptorilor beta-adrenergici. Clasificarea nu este aplicabilă în practica clinică curentă.

Diagnosticul insuficienţei cardiace

Examene neinvazive

ECG se efectuează de obicei tuturor bolnavilor cu IC, dar este un examen crucial în tulburările de ritm sau

Tabel 10.21. Scorul NYU-PHFI pentru gradarea severităţii insuficienţei cardiace la copil.

Semne şi simptome		Medicaţie	
Funcţie ventriculară anormală (galop sau ecografic)	+2	Digoxin	+1
Edeme, epanşament pleural, ascită	+2	Diuretice	
Eşecul creşterii sau caşexie	+2	- doză mică/moderată	+1
Cardiomegalie marcată (radiologic)	+1	- doză mare, mai multe	+2
Intoleranţă la exerciţiu fizic, oboseală la masă	+1	Inhibitori ai ACE sau vasodilatatori,	
Perfuzie scăzută la examenul fizic	+2	sau blocanţi de receptori ai angiotensinei	+1
Edem pulmonar (clinic, radiologic)	+1	Betablocante	+1
Tahicardie sinusală în repaus	+2	Anticoagulante nelegate de valve prostetice	+2
Tiraj	+2	Medicaţie antiaritmică	+2
Hepatomegalie			
- sub 4 cm sub rebordul costal	+1		
- peste 4 cm sub rebordul costal	+2		
Tahipnee/dispnee			
- uşoară sau moderată	+1		
- severă	+2		

ACE = *Angiotensin Converting Enzyme*

în situaţiile clinice asociate cu semne de ischemie coronariană, demonstrată prin prezenţa undei Q (boala Kawasaki, anomalie de origine a arterelor coronare). *Radiografia pulmonară* se utilizează încă în evaluarea IC deşi s-a demonstrat că nu există corelaţie directă între dimensiunile ecocardiografice şi cele radiologice ale cordului. Examenul are rolul de a identifica afectarea pulmonară eventual asociată.

Ecocardiografia 2D şi Doppler este examenul crucial pentru diagnosticul IC. Se identifică defectele anatomice, malpoziţiile vasculare, anomaliile de origine a arterelor coronare, se diferenţiază dilataţia cavităţilor ventriculare de epanşamentul pericardic sau de hipertrofia ventriculară. Detaliile funcţionale, între care *fracţia de ejecţie, care este definitorie pentru diagnostic* se obţin prin acelaşi examen. Identificarea originii coronarelor şi a eventualelor anevrisme de coronare este obligatorie dacă se suspectează boală Kawasaki.

Metodele imagistice moderne, între care *rezonanţa magnetică nucleară (MRI)* aduc importante detalii în rarele situaţii în care ecografia nu poate face precizările necesare. Acestea ar fi unele tumori de cord, coarctaţia şi stenoza aortică supravalvulară, anomaliile arterelor pulmonare, inclusiv boala vasculară pulmonară obstructivă, întoarcerea venoasă pulmonară anormală, anomaliile arcului aortic, hipoplazia sau anevrismul aortei abdominale (sindrom Marfan). CT spirală cu substanţă de contrast poate fi utilă în anumite situaţii.

Testul de efort (TE) este larg utilizat în clinica adultului, pentru a identifica cazurile subclinice de IC. Recent (1997), au fost date publicităţii indicaţiile TE în pediatrie. Se subliniază preţul de cost scăzut şi relativa facilitate în efectuare, dar obligativitatea unei experienţe în domeniu nu mai necesită subliniere.

TE în pediatrie are 3 categorii de indicaţii, grupate în 3 clase, în funcţie de oportunitatea efectuării lui.

Clasa I (există consens asupra necesităţii TE):

1. Evaluarea capacităţii de efort a copiilor şi adolescenţilor cu boli congenitale de cord operate, cu boli valvulare şi miocardice dobândite.
2. Evaluarea cazurilor (rare) de dureri precordiale cu caracter anginos.
3. Evaluarea unor simptome apărute în timpul efortului fizic la atleţii tineri.

Clasa II (există divergenţă de opinie asupra oportunităţii efectuării TE):

1. Evaluarea răspunsului terapeutic la tratament medico-chirurgical sau ablativ prin radiofrecvenţă la copiii cu tahiaritmii, care au fost supuşi unui TE înainte de intervenţie.
2. Evaluarea toleranţei la efort a stenozei aortice valvulare sau a altor leziuni valvulare congenitale sau dobândite.
3. Evaluarea aritmiilor induse de efort.

Clasa II b:

1. Evaluarea copiilor şi adolescenţilor cu istoric familial de moarte subită în cursul unui efort.
2. Posibile anomalii coronariene după boala Kawasaki.
3. Evaluarea răspunsului ventricular sau dezvoltarea unor aritmii ventriculare la copiii cu bloc complet AV.
4. Răspunsul la efort în sindromul de QT prelungit.
5. Evaluarea TA la efort după operaţia pentru coarctaţie de aortă.

Clasa III (părerea generală este că TE nu are indicaţie):

1. Screening-ul tinerilor atleţi.
2. Dureri precordiale neanginoase.
3. Contracţii premature, atriale sau ventriculare, la copii aparent sănătoşi.

Rezultatele TE vor fi interpretate în funcţie de vârstă. Uneori, TE trebuie abandonat, din cauza lipsei de cooperare. Între contraindicaţii se citează cardiomiopatia

hipertrofică, stenozele coronariene cunoscute, hipertensiunea arterială severă, tahiaritmii sau bradiaritmii severe, bloc AV de gradul III.

Alte investigaţii. Hemograma evidenţiază poliglobulie în bolile congenitale cianogene sau anemie gravă (talasemie), cu rol în precipitarea IC. Retenţia azotată sugerează existenţa unei afectări renale preexistente sau secundare IC. Transaminazele pot avea valori ridicate, sugerând congestia hepatică din IC. Hipertiroidia este invocată mai rar decât la adult drept cauză de disfuncţie ventriculară. Tulburările electrolitice nu sunt caracteristice IC *per se* dar pot deveni după tratamentul diuretic (hipokaliemie). Funcţia pulmonară este alterată în IC iar semnele de cord pulmonar cronic pot fi demonstrate în boli pulmonare cu sindrom obstructiv cronic şi hipoxie prelungită, situaţie care este reprodusă în pediatrie doar de fibroza chistică. Determinările virusologice, inclusiv serologia HIV, nu vor fi pierdute din vedere în insuficienţa cardiacă aparent primitivă; gama investigaţiilor paraclinice se poate lărgi apreciabil, în funcţie de etiologia suspectată.

Diagnosticul invaziv al IC este reprezentat în pediatrie de cateterism cardiac şi angiocardiografie, necesare investigării hemodinamice preoperatorii a bolilor congenitale de cord complexe. Biopsia endomiocardică este obligatorie pentru diagnosticul corect al miocarditelor interstiţiale, care vor fi deosebite de cardiomiopatiile dilatative, tezaurismoze (glicogenoză). Angiocoronarografia are indicaţie în evaluarea sechelelor bolii Kawasaki.

Diagnosticul de insuficienţă cardiacă trebuie să satisfacă un număr de criterii clinice, la care se adaugă obligatoriu criterii obiective, măsurabile, care să ateste disfuncţia miocardică (criterii ecocardiografice). Nu există un singur test paraclinic patognomonic modificat în IC. Este necesar să fie identificată cauza decompensării cardiace. Medicul mai este obligat să aprecieze gravitatea IC, să estimeze prognosticul, să anticipeze posibilele complicaţii şi să aleagă soluţiile terapeutice optime. Trebuie alcătuit, de asemenea, un program de monitorizare a bolnavului, pentru a surprinde şi trata adecvat eventuala progresiune a IC. Prevenirea mortalităţii şi prezervarea calităţii vieţii, paralel cu prelungirea duratei de viaţă, fac parte din programul de evaluare a copilului cu IC.

Tratamentul insuficienţei cardiace

În momentul în care disfuncţia ventriculară stângă este dovedită, se au în vedere două obiective terapeutice, şi anume tratamentul decompensării cardiace propriu-zise şi tratamentul afecţiunii care a precipitat IC (tratamentul etiologic).

Regimul dietetic, fără sare, are indicaţie doar în formele grave de IC, cu toate că este o recomandare terapeutică tradiţională. Aportul de lichide va fi corelat cu diureza, ţinând cont şi de pierderile insensibile prin transpiraţie.

Repausul absolut la pat este indicat doar în formele grave ale copilului mare. Imediat ce poate face mişcare, copilul va fi încurajat să se joace (liniştit), să facă mişcare.

Tratamentul farmacologic, conform cu teoria patogenică actuală, cuprinde trei grupe de medicamente, şi anume: inhibitori ai enzimei de conversie (ACE-inhibitori), agenţi inotropi pozitivi şi diuretice.

Dacă în medicina adultului tratamentul cu ACE-inhibitori este general acceptat şi aplicat ca medicaţie de primă intenţie în IC, această măsură nu este la fel de cunoscută în pediatrie; în ţara noastră, până recent, experienţa era limitată, deşi în prezent această medicaţie şi-a dobândit meritata utilizare.

Inhibitorii enzimei de conversie (ACE- inhibitori) sunt medicamente de şoc în disfuncţia ventriculară stângă (FE < 35%), de la formele clinice asimptomatice la formele clinice manifeste în orice stadiu al bolii. Terapia nu se mai adresează în primul rând creşterii contractilităţii miocardului ci modulării răspunsului neurohormonal. Principalul efect al ACE inhibitorilor este cel de îmbunătăţire a FE şi a toleranţei la efort, reducând mortalitatea şi crescând durata de supravieţuire (trialuri internaţionale comunicate în special la adult). Între alte acţiuni se mai notează prevenirea dilataţiei cardiace şi a hipertrofiei pereţilor ventriculari. Se poate vorbi de un efect hemodinamic şi de un efect benefic asupra miocardului însuşi (tabelele 10.22, 10.23.).

Pediatria se aliniază tot mai mult acestei atitudini terapeutice. Printre indicaţiile pediatrice recunoscute ale ACE-inhibitorilor citâm şunturile largi stânga-dreapta, cu rezistenţă vasculară sistemică crescută, care scade sub acţiunea acestei medicaţii, având ca efect în final diminuarea amplitudinii şuntului. Cardiomiopatia dilatativă

Tabel 10.22. Efectul inhibitorilor enzimei de conversie în disfuncţia ventriculară stângă (după Mc Kelvil)

Fiziopatologic	Clinic
1. Scad presarcina şi postsarcina	1. Îmbunătăţesc debitul cardiac, reduc simptomele
2. Reduc dilatarea şi masa ventriculară stângă	2. Previn IC
3. Reduc nivelul de angiotensină II, hormon natriuretic atrial şi aldosteron	3. Previn spitalizările repetate
4. Efect antiproliferativ pe vase	4. Reduc mortalitatea

Tabel 10.23. Efectele ACE-inhibitorilor

Acţiune	Efecte hemodinamice	Rezultate
Acţiune vasodilatatoare	Scade rezistenţa vasculară sistemică (41%). Scade TA	Creşte debitul cardiac (28%) Nu influenţează alura ventriculară
Scade secreţia de aldosteron	Creşte capacitanţa venoasă (40%)	Scade presiunea de umplere ventriculară Previne hipokaliemia indusă de diuretice
Creşte fluxul sanguin renal	Scade presiunea medie în artera pulmonară (23%)	

beneficiază de efectele ACE-inhibitorilor, aceştia prelungind supravieţuirea copiilor şi îmbunătăţind disfuncţia ventriculară stângă. Altă indicaţie recunoscută este hipertensiunea arterială după tratamentul chirurgical al coarctaţiei de aortă, sindromul de disfuncţie miocardică precoce după intervenţii chirurgicale pe cord deschis pentru corectarea malformaţiilor congenitale. Reprezentantul cel mai cunoscut al acestui grup de medicamente este captoprilul.

Dozele de captopril vor fi individualizate în funcţie de toleranţa pacienţilor şi severitatea simptomelor. Sub vârsta de 6 luni, doza convenţională este de 0,3-1mg/kg/zi, în 2-3 doze. Această doză poate ajunge la 1-6 mg/kg/zi peste vârsta de 6 luni, în 2-3 doze. Pentru adolescenţi se recomandă doze între 6,25-50 mg pe zi, în 2-3 doze. În experienţa personală, o doză medie de 3 mg/kg/zi în două prize a fost foarte bine tolerată, deşi recomandările din literatură se referă la cea mai mare doză tolerată (în limitele dozelor convenţionale). Nu necesită monitorizare serică. Nu se asociază cu spironolactona. Necesită monitorizarea tensiunii arteriale. Enalapril a fost studiat la sugari (cu vârsta medie de 5,4 luni). Doza medie pentru administrarea orală a fost de 0,16 mg/kg/zi, în 1-2 doze zilnic. Dacă se administrează i.v., doza este de 0,02 mg/kg (administrat lent în decurs de 1 minut). S-a constatat scăderea raportului între fluxul pulmonar şi cel sistemic cu 17% (acest rezultat a fost coroborat cu scăderea concomitentă cu 33% a nivelului zilnic al peptidului atrial natriuretic). Autorii recunosc că doza pediatrică optimă a ACE-inhibitorilor nu a fost încă stabilită.

Dintre efectele adverse ale acestei medicaţii se citează hipotensiunea, sincopa, hiperkaliemia, edemul laringian, dar ele au fost extrem de rar întâlnite în practica clinică a autorilor care au utilizat o doză medie de 3 mg/kg/zi. Tusea indusă de ACE-inhibitori poate constitui o contraindicaţie pentru administrarea prelungită. Contraindicaţia absolută este reprezentată de stenoza arterială renală bilaterală.

Glicozizii digitalici rămân cei mai utilizaţi agenţi farmacologici în terapia IC la sugar şi copil. Ei cresc contractilitatea miocardică şi astfel scad congestia (presarcina). Efectul inotrop pozitiv are loc prin interferarea sodiu-potasiu-ATP-azei. Creşterea concentraţiei miocardice are efecte hemodinamice benefice. Au şi efecte asupra conducerii excitaţiei (prelungesc perioada refractară a nodului AV şi scad perioada refractară la nivelul atriilor şi ventriculilor). Efectul cronotrop negativ se exercită prin intermediul nervului parasimpatic (prin potenţarea baroreflexului, inhibă activitatea simpatică). Principalul efect hemodinamic se obţine prin capacitatea drogului de a creşte forţa şi velocitatea contracţiei ventriculare. Acest efect benefic nu a fost demonstrat în şunturile mari stânga-dreapta. Indicaţiile majore rămân cordul dilatat şi scăderea performanţelor sistolice ventriculare. Se aşteaptă efecte benefice în bolile congenitale de cord cu şunt stânga-dreapta mic sau moderat, stenoză + insuficienţă aortică valvulară, insuficienţă mitrală reumatismală, hipotensiune arterială cu decompensare ventriculară stângă. S-au înregistrat efecte mai puţin satisfăcătoare sau lipsa oricărui beneficiu terapeutic în şunturile foarte mari stânga-dreapta la sugari (canal atrioventricular), miocardite, pericardite constrictive, cord pulmonar, hipertensiune pulmonară primitivă. Nu beneficiază de terapie cu digoxin stenoza mitrală pură în ritm sinusal sau cardiomiopatia hipertrofică. Există controverse privind eficacitatea tratamentului cu digoxin la pacienţii cu IC şi în ritm sinusal.

Farmacocinetica digoxinei în pediatrie a fost amplu studiată. Timpul de înjumătăţire este de 20 de ore la sugar şi 40 ore la copil. Nivelul seric optim este 2,5 nmol/l (nivelele toxice fiind de 4-5 nmol/l, mult peste valorile toxice pentru adult). Copilul tolerează doze mai mari decât adultul deoarece are mai multe situsuri pentru digoxin la nivelul globulelor roşii. După administrarea orală, nivelul seric optim se obţine la 30-60 minute. Doza parenterală este de 75% din doza orală şi se calculează înmulţind doza orală cu 0,7 (tabelul 10.24.).

Se recomandă ca doza de întreţinere să fie administrată în două prize, la interval de 12 ore. Se preferă calea orală.

Tabel 10.24. Tratamentul cu digoxin la copil

	Doza de încărcare	Doza de întreţinere
Prematuri	20-25 µg/kg/zi	5 µg/kg/zi
Nou născuţi	30 µg/kg/zi	10-15 µg/kg/zi
Sub 2 ani	40-50 µg/kg/zi	10-15 µg/kg/zi
Peste 2 ani	25-30 µg/kg/zi	5-10 µg/kg/zi

Studii recente au demonstrat însă că nu există diferenţe semnificative dacă doza de întreţinere se administrează o singură dată pe zi sau în prize. Ar putea însă să existe o mai bună complianţă la administrarea tonicardiacului în priză unică.

Prematurii tolerează doze mai mici decât nou născutul la termen sau decât sugarul; timpul de înjumătăţire este mai lung, *clearance*-ul renal este mai lent şi dispune de mai multe substanţe endogene cu acţiune digoxin-like. De aceea, la prematuri, ca şi în bolile inflamatorii ale miocardului şi imediat post-operator, există o sensibilitate crescută la preparatele digitalice, ceea ce impun precauţie la dozaj şi o atentă monitorizare.

Riscul apariţiei fenomenelor toxice ţine de o susceptibilitate individuală de vârstă, de compoziţia electrolitică intracelulară (depleţie de potasiu) şi de asocierea altor medicamente. Dozarea nivelului seric al digoxinei nu este necesară de rutină, deoarece monitorizarea clinică şi ECG sunt suficiente în condiţii obişnuite. Semnele clinice care semnalează toxicitatea digitalică sunt greţurile şi vărsăturile, la care se asociază tulburările de conducere evidenţiate pe ECG. Primele măsuri care se impun sunt sistarea administrării drogului, linie venoasă continuă şi aport suplimentar de K. Nivelele serice toxice pentru sugar şi prematur sunt de 4-5 ng/ml, iar pentru copil de 3 ng/ml.

Aminele simpaticomimetice (isoproterenol, dopamină, dobutamină) se recomandă numai în situaţii acute sau imediat după operaţia pe cord deschis pentru corectarea bolilor congenitale de cord. Dobutamina are efect inotrop pozitiv, via receptori adrenergici. Are şi efect vasodilatator, fără să aibă acţiune asupra presiunii arteriale sau a ritmului cardiac. Doza recomandată este de 2-20 µg/kg/minut, administrată în PEV cu pompa de perfuzie.

Referitor la grupa medicamentelor neglicozidice, necatecolaminice, din care fac parte inhibitorii de fosfodiesterază (Amrinone, Milrinone), experienţa pediatrică din ţara noastră este redusă şi, oricum, ele sunt utilizate exclusiv în secţiile de terapie intensivă.

Diureticele sunt al treilea grup de agenţi farmacologici indicaţi în IC, având ca efect scăderea presarcinii, prin reducerea congestiei, fără să se influenţeze debitul cardiac. Scopul esenţial al tratamentului diuretic este creşterea perfuziei renale şi creşterea eliminării de sodiu. Clasele de diuretice utilizate în pediatrie sunt: diuretice de ansă (furosemid), diuretice tiazidice şi antagoniste de aldosteron (spironolactonă). Furosemidul va fi recomandat dacă retenţia hidrosalină este evidentă clinic (semne de congestie pulmonară sau edeme periferice). Doza pediatrică curentă este de 1 mg/kg i.v., care se poate repeta la nevoie de 2-3 ori/zi. Dacă se doreşte un efect sumat, furosemidul se poate asocia cu spinorolactonă, dar se recomandă precauţie dacă se asociază ACE-inhibitori cu spironolactonă (risc de hiperpotasemie). Dozele mari de diuretic induc cu uşurinţă deshidratare la sugarul mic, iar dozele repetate expun copilul la pericolul hipokaliemiei, crescând riscul intoxicaţiei cu digoxin.

În concluzie, tratamentul IC rămâne o provocare. Asocierea digoxină + diuretice nu ameliorează substanţial hemodinamica tuturor bolnavilor trataţi. Recent, ACE-inhibitorii au devenit o alternativă terapeutică atractivă şi în pediatrie. Indicaţia repausului la pat trebuie să fie foarte flexibilă, ca şi restricţia de sare în dietă.

Achiziţiile recente, care acordă activării sistemului nervos simpatic rol patogenic esenţial în IC, s-au reflectat şi pe plan terapeutic, prin introducerea medicamentelor beta-blocante în tratamentul IC progresive. Folosirea acestora în terapeutica pediatrică este de dată recentă (anul 2001). Medicamentul beta-blocant utilizat la copil este carvedilolul (denumire comercială Dilatrend). Tratamentul cu carvedilol la copil este complementar, adjuvant al tratamentului standard (digitalo-diuretic + inhibitori ai ACE) şi are indicaţii în IC progresivă simptomatică cu fracţie de ejecţie sub 40% şi clasa NYHA II şi III, boli congenitale de cord cu şunt larg stânga-dreapta la sugari, cardiomiopatie dilatativă la copil, cardiomiopatia din boala Duchènne (tabelul 10.25.).

Contraindicaţiile tratamentului cu carvedilol la copil includ bolnavi cu IC severă dependenţi de stimulare simpatică şi care primesc agenţi inotrop pozitivi pe cale intravenoasă, bradiaritmiile sub 50/min, bolnavi cu bloc atrioventricular parţial sau complet necontrolat prin pacemaker, sindroame bronhoobstructive asociate, *sick sinus syndrome.*

Tabel 10.25. Tratamentul cu carvedilol în insuficienţa cardiacă la copil

Doza		**Mecanisme de acţiune:**	**Efecte**
Iniţială	**Întreţinere**	**Blochează efectele suprastimulării adrenergice cronice**	
0,08 mg/kg (0,03-0,21)	0,46 mg/kg (0,04-0,75)	Blochează receptorii alfa-1 şi beta-adrenergici, neselectiv. Creşte pragul de excitabilitate al adrenoreceptorilor din miocard Efect antioxidant: antiendotelină, reduce radicalii liberi Antiproliferativ – remodelare ventriculară	Vasodilataţie arteriolară sistemică Reduce riscul tahiaritmiilor Ameliorează funcţia contractilă a miocardului
DILATREND Comprimate: 6,25 mg, 12,5mg, 25 mg.		Diminuă apoptoza celulelor miocardice Stimulează Proteina G inhibitoare; limitează cuplarea beta-receptorilor cu adenilciclaza Inhibă citokinele proinflamatorii	Creşte fracţia de ejecţie Diminuă simptomatologia IC Modifică încadrarea iniţială în clasa NYHA
Nu are efect asupra funcţiei diastolice a ventriculului			

Prin utilizarea unui medicament beta-blocant, considerat contraindicat în cardiologia mai veche de un deceniu, tratamentul IC a intrat într-o nouă eră.

ŞOCUL ÎN PEDIATRIE

Şocul este un sindrom plurietiologic, caracterizat prin scăderea fluxului sanguin tisular sub nivelul critic necesar desfăşurării normale a proceselor metabolice tisulare. Perfuzia tisulară inadecvată conduce la suferinţa celulară dismetabolică, resimţită în primul rând la nivelul organelor vitale: creier, cord, ficat, rinichi. Dacă perturbările nu sunt corectate cu promptitudine, apare suferinţa organică multiplă ireversibilă, cu moarte celulară şi deces.

Se face adesea confuzie între colaps şi şoc. Colapsul este o noţiune semiologică mult mai restrânsă, care defineşte numai o tulburare hemodinamică pură, ce constă în alterarea echilibrului dintre patul vascular (conţinător) şi sângele circulant (conţinut). Colapsul este numai unul dintre aspectele hemodinamice posibile în şoc, care poate deschide scena clinică (exemplu: şocul hipovolemic), sau apare în stadiul tardiv, final, al şocului, când mecanismele vasoconstrictoare de compensare sunt depăşite.

Fiziopatologie. Şocul reprezintă stadiul final al unei multitudini de stări patologice în care se ajunge la discordanţa dintre fluxul sanguin şi necesarul de oxigen la nivelul ţesuturilor. În cazul unei scăderi moderate a aportului de oxigen, organismul realizează o extracţie crescută a O_2, pentru a-şi asigura consumul minim. Dar acest mecanism compensator nu poate asigura decât parţial şi temporar nevoile metabolice, astfel că, în curând, apar semne de hipoxie şi acidoză. În şoc, rapiditatea desfăşurării evenimentelor face ca depăşirea mecanismelor compensatorii să aibă loc foarte rapid.

Debitul cardiac inadecvat, tradus prin scăderea fluxului sanguin la diferite organe, are ca prim efect redistribuirea circulaţiei sanguine. Se recunosc mecanisme locale şi sistemice compensatorii. Capacitatea locală de autoreglare a circulaţiei este limitată şi nesigură. Se deschid noi capilare, creşte eliberarea de oxigen la nivelul ţesuturilor, în directă relaţie cu scăderea pH-ului. Zonele cele mai active metabolic primesc mai mult sânge decât cele care nu sunt metabolic active. Se subliniază că, în şocul septic, aceste mecanisme adaptative locale sunt foarte afectate şi deci inoperante.

Răspunsul sistemic se realizează prin sistemul nervos autonom şi prin acţiunea hormonilor cu rol vasoactiv. Tonusul vascular variază considerabil de la organ la organ, ca răspuns la debitul cardiac scăzut. Scăderea fluxului sanguin conduce la stimularea sistemului nervos autonom, la eliberarea de norepinefină şi, în consecinţă, se înregistrează vasoconstricţie, tahicardie şi creşterea contractilităţii cordului. Cel mai activ reacţionează patul vascular splanhnic, vasele renale, vasele din piele şi din muşchi. Circulaţia cerebrală şi coronariană nu răspund la stimularea simpatică. Vasoconstricţia generală menţine valoarea tensiunii arteriale diastolice în limite acceptabile, iar venoconstricţia favorizează întoarcerea venoasă sistemică. Catecolaminele stimulează sistemul renină-angiotensină şi eliberează aldosteron şi hormon antidiuretic care, crescând reabsorbţia de apă şi sare în tubii renali, contribuie la restabilirea eficienţei circulaţiei.

Dacă nu se intervine prompt, mecanismele compensatorii sunt depăşite şi se instalează disfuncţie organică multiplă. Pulmonul este cel mai frecvent implicat. Se dezvoltă detresă respiratorie de tip adult (edem pulmonar acut necardiogenic), dar şi cordul, rinichiul şi organele splanhnice suferă de asemenea.

Tipuri etiopatogenice de şoc la copil

Principalele tipuri etiopatogenice de şoc la copil sunt prezentate în tabelul 10.26.

Şocul hipovolemic este cel mai frecvent tip de şoc la sugar şi copilul mic şi se produce prin *pierderi digestive de apă şi electroliţi* (vărsături, diaree), în cursul gastro-enterocolitelor acute. Mai rar, pierderile hidroelectrolitice pot fi extradigestive (renale: poliurie în cadrul diabetului zaharat, diabetului insipid sau a unor boli renale cronice). Alte cauze de şoc hipovolemic sunt reprezentate de hemoragii (externe sau interne, mai dificil de diagnosticat), plasmoragii (arsuri întinse recente) şi boli care realizează spaţii lichidiene „parazitare": edeme (hipoproteinemii severe), ascită, pleurezie intempestiv evacuată, sechestrare de lichid şi electroliţi în anse intestinale ocluzionate.

Colapsul reprezintă elementul patogenic central, care declanşează modificările fiziopatologice şi reacţiile compensatorii din partea organismului, după modelul descris anterior.

Manifestările clinice din şoc sunt consecinţa tulburărilor primitive ale fluxului sanguin la ţesuturi, precum şi a răspunsului compensator al organismului. Modificările clinice se succed cu rapiditate şi impun supravegherea activă a bolnavului (monitorizarea funcţiilor vitale) şi înregistrarea modificărilor apărute sub acţiunea gesturilor terapeutice de urgenţă.

Manifestările clinice dominante sunt: hipotensiune arterială (TA sub 70 mmHg), puls slab perceptibil la radială, filiform, extremităţi reci, cianotice, tegumente palide, timp de recolorare întârziat, oligurie (anurie), tahicardie. Stările de deshidratare acută asociază globi oculari „înfundaţi" în orbite, mucoase şi tegumente uscate, pliu cutanat persistent, fontanelă deprimată (sugari). Gravitatea semnelor neurologice (de la hiporeactivitate la letargie, comă şi convulsii) este în funcţie de gradul deshidratării şi de cantitatea de sânge pierdută şi neînlocuită în şocul hemoragic. Setea vie este un semn clasic descris în şocul hemoragic.

Examenele de laborator din deshidratările acute evidenţiază perturbări electrolitice (hipo- sau hiperna-

Tabel 10.26. Tipuri etiopatogenice de şoc la copil.

Tipul şocului	Perturbarea circulatorie primă	Cauzele cele mai frecvente
Hipovolemic	Scăderea volumului sanguin circulant	Enterocolita acută (diaree, vărsături) Hemoragie (şoc hemoragic) prin hemoragii interne sau externe Diabet zaharat, diabet insipid Şoc caloric (pierderi insensibile excesive) Sindrom adrenogenital (deficit de 21-hidroxilază) Arsuri întinse (plasmoragie)
Distributiv	Vasodilataţie → stagnarea sângelui în patul venos → scăderea presarcinii	Septicemie (şoc endotoxinic), anafilaxie (şoc anafilactic) Traumatisme medulare, venodilataţie indusă de medicamente Intoxicaţii cu deprimante şi/sau blocante ale SNC
Cardiogenic	Scăderea contractilităţii miocardului, afectarea fracţiei de ejecţie prin obstacole mecanice, tulburări de formare a impulsului sau de conducere	Coarctaţie de aortă Stenoză aortică, embolie pulmonară Insuficienţă cardiacă terminală Miocardite, abces miocardic (endocardită) Cardiomiopatii Aritmii cu ritm rapid, *sick sinus syndrome* Anemii foarte severe Tulburări metabolice ale miocardului Boala Kawasaki (miocardită, infarct miocardic) Intoxicaţii
Obstructiv	Defect de umplere prin tulburarea întoarcerii venoase	Tamponada cardiacă (pericardite) Pneumotorax sub tensiune, pneumomediastin Tumori cardiace Embolie pulmonară masivă (rară)
Disociativ	Oxigenul nu este cedat (eliberat) de hemoglobină	Intoxicaţia cu monoxid de carbon (CO) Methemoglobinemii

tremie, în funcţie de tipul deshidratării), hemoconcentraţie, acidoză. Presiunea venoasă centrală (PVC) este scăzută. Datorită vasoconstricţiei, Hb nu este scăzută catastrofal şi nu reflectă corect cantitatea de sânge pierdut în şocul hemoragic.

Tratamentul constă în umplerea de urgenţă a patului vascular (restaurarea volumului sanguin circulant), oprirea hemoragiilor şi transfuzii de sânge în şocul hemoragic. Se asociază tratamentul etiologic.

Şocul septic sau endotoxinic este foarte frecvent întâlnit în pediatrie, mai ales la nou născuţi şi sugari, la care reprezintă complicaţia obişnuită a infecţiilor sistemice grave (septicemii) determinate mai ales de germeni gram-negativi, dar şi de germeni gram-pozitivi. Şocul este întâlnit mai frecvent în meningite, infecţii urinare grave, abcese şi flegmoane ale părţilor moi, meningococemie (fig. 10.37. – A şi B), urosepsis, enterosepsis cu germeni de infecţie nozocomială (vezi *Sepsis neonatal*).

Şocul endotoxinic reprezintă prototipul şocului distributiv, în care ruperea echilibrului dintre capacitatea patului vascular şi volumul circulant are loc prin vasoplegie, care are ca efect stagnarea sângelui în teritorii vasculare periferice. Aceasta atrage după sine reducerea presarcinii (întoarcerii venoase), scăderea debitului cardiac, irigare tisulară inadecvată.

Endotoxinele bacteriene produc leziuni ale endoteliului capilar, ale membranei granulocitelor şi trombocitelor, cu eliberarea unor mediatori chimici: bradichinina, kalicreina şi produşi ai acidului arahidonic. Aceştia au acţiune vasodilatatoare, realizând faza hiperkinetică a şocului septic, cu debit cardiac păstrat şi TA normală. În faza avansată a şocului (faza hipokinetică sau vasoplegică), mecanismul central îl constituie activarea complementului (C_3, C_5, C_{5a}) sub acţiunea aceloraşi endotoxine ale germenilor gram-negativi şi/sau a acidului techoic secretat de bacteriile gram-pozitive, ceea ce are ca efect vasoplegia. Sub acţiunea catecolaminelor endogene, a histaminei şi serotoninei eliberate din mastocite şi trombocite, au loc modificări ale microcirculaţiei, cu sechestrarea sângelui în vasele de capacitanţă (teritoriul capilar). Stagnarea sângelui în acest teritoriu (fenomenul de „*sludge*") are ca efect creşterea vâscozităţii sângelui, agregarea elementelor figurate şi activarea factorului XII (Hageman), care amorsează procesul de coagulare intravasculară diseminată (CID). CID anulează circulaţia în teritoriile afectate, contribuind la agravarea ischemiei, acidozei tisulare şi, deci, a suferinţei celulare. Tulburările microcirculaţiei şi CID produc importante leziuni la nivelul plămânului: edem alveolar cu afectarea sintezei surfactantului, atelectazie, edem interstiţial, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare la care contribuie acidoza şi hipoxia. Se conturează astfel „plămânul de şoc" sau detresa respiratorie de tip adult, care agravează hipoxia şi reprezintă cea mai frecventă cauză de moarte în faza acută a şocului.

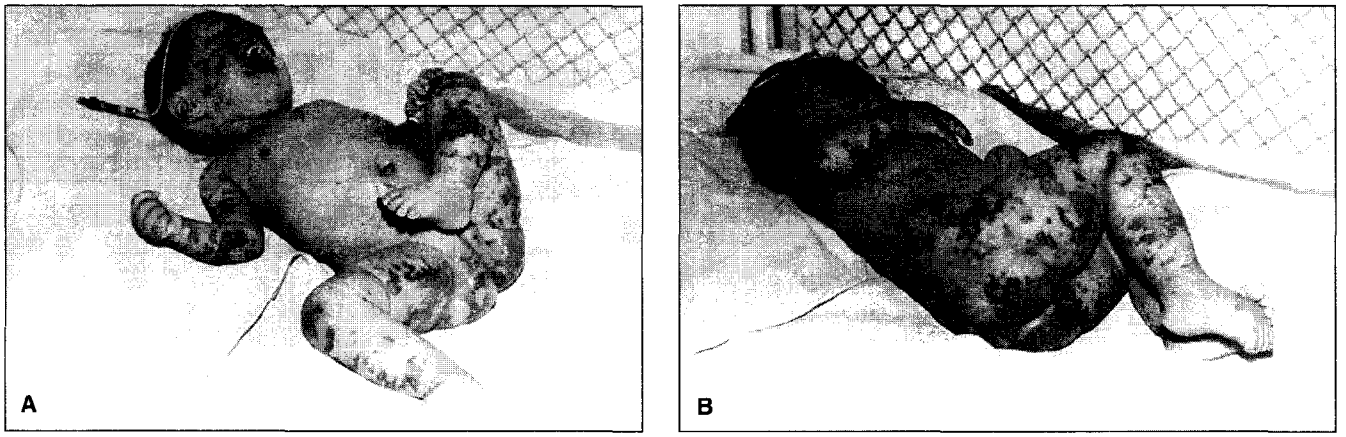


Fig. 10.37. A şi B. Purpură fulminans într-o septicemie meningococică (sindrom Waterhouse-Friederichsen). Purpură necrotică extensivă care progresează „în pată de ulei" pe membre şi pe faţă.

Suferinţa cardiacă în şocul septic este determinată de acţiunea unor factori depresori miocardici, eliberaţi din diferite ţesuturi hipoperfuzate şi hipoxice (factor depresor miocardic eliberat din pancreas, hidrolaze lizozomale). Acţiunea acestora se cumulează cu cea a acidozei şi perfuziei scăzute, având ca efect reducerea contractilităţii (acţiune inotrop negativă).

Reducerea perfuziei, CID şi acidoza afectează funcţia renală (oligurie, necroze tubulare în evoluţie) şi hepatică (hepatita septică).

Scăderea perfuziei cerebrale are ca efect reducerea aportului de oxigen şi glucoză la creier, precum şi modificări ale membranei neuronale, cu alterarea pompei de sodiu şi instalarea edemului cerebral acut.

Patogenia şocului septic

Nu există deosebiri de patogenie în şocul septic la vârstele mici în comparaţie cu alte perioade de vârstă.

Schema din figura 10.38. prezintă fiziopatologia ipotetică a şocului septic, demonstrabilă la orice vârstă. Particularităţile ţin de etiologie şi de eventualul deficit de apărare imună a organismului gazdă.

Şocul septic este declanşat de produse din peretele bacterian. Există multe similitudini între aspectul clinic al şocului septic din infecţia cu germeni gram negativi (*Enterobacteriaceae*) sau infecţia cu germeni gram pozitivi (*Streptococcus*). Pentru primul grup, endotoxina eliberată de germeni induce eliberarea de citokine, pe când pentru streptococ substanţa activă este antigenul capsular specific al tipului III. Creşterea nivelului seric al citokinelor, în special TNFα, sugerează posibilitatea unor strategii terapeutice noi, imunomodulatorii sau imunoterapeutice, în tratamentul acestor infecţii fulminante.

Oxidul nitric (NO) joacă un rol foarte important în medierea efectelor cardiovasculare în şocul septic. Nivelul seric al acestuia (ca şi cel al nitriţilor) este ridicat în sepsis (fie cu germeni gram pozitivi, fie cu germeni gram negativi), explicând cianoza generalizată a copilului infectat, în afara unei tulburări de cauză pulmonară sau a unor şunturi dreapta-stânga dovedite. Oxidul nitric (NO) a fost demonstrat ca factor de relaxare vasculară cu originea în endoteliul vascular. Este produs sub acţiunea unei enzime, NO (nitric acid) sintetaza, cu originea în celulele endoteliale vasculare. Se vorbeşte despre homeostazia NO, care reglează în mod fiziologic tonusul vascular, presiunea sanguină şi perfuzia tisulară. Tonusul vascular este esenţial pentru perfuzia organelor vitale. Activarea citokinelor din şocul septic are ca efect supraproducţia de NO, ceea ce conduce la hipotensiune arterială şi relaxare vasculară. Se instalează perfuzia tisulară inadecvată şi rezistenţa la acţiunea substanţelor vasoconstrictoare utilizate în tratamentul şocului septic. NO caracterizează starea de şoc septic, fără relaţie cu tipul agentului etiologic (germeni gram pozitivi sau gram negativi).

Anomaliile citokinelor circulante au semnificaţie prognostică şi par să necesite intervenţie imunoterapeutică. Intensitatea creşterii citokinelor serice este corelată direct cu mortalitatea prin şoc endotoxinic. Cele mai frecvente creşteri ale citokinelor au fost raportate pentru TNFα şi IL_6. S-au stabilit relaţii între invazia microbiană, răspunsul sistemic şi modificările hematologice (vezi „Infecţia bacteriană neonatală").

Dintre efectele metabolice precoce ale şocului septic, cu repercusiuni asupra diagnosticului precoce şi al tratamentului, trebuie semnalată tendinţa la hipoglicemie din infecţiile cu germeni gram negativi. S-a demonstrat că glicoreglarea este afectată în şocul septic iar creşterea lactacidemiei şi a necesarului de glucoză ar putea fi utilizate ca element de identificare al infecţiei sistemice. Ca măsură terapeutică imediată se recomandă creşterea ritmului de perfuzie cu glucoză, pentru a menţine glicemia în limite normale.

Manifestări clinice. Bolnavul este de obicei febril (hipotermia indică prognostic grav), letargic, tegumentele sunt icterice sau cu erupţie purpurică sau peteşială.

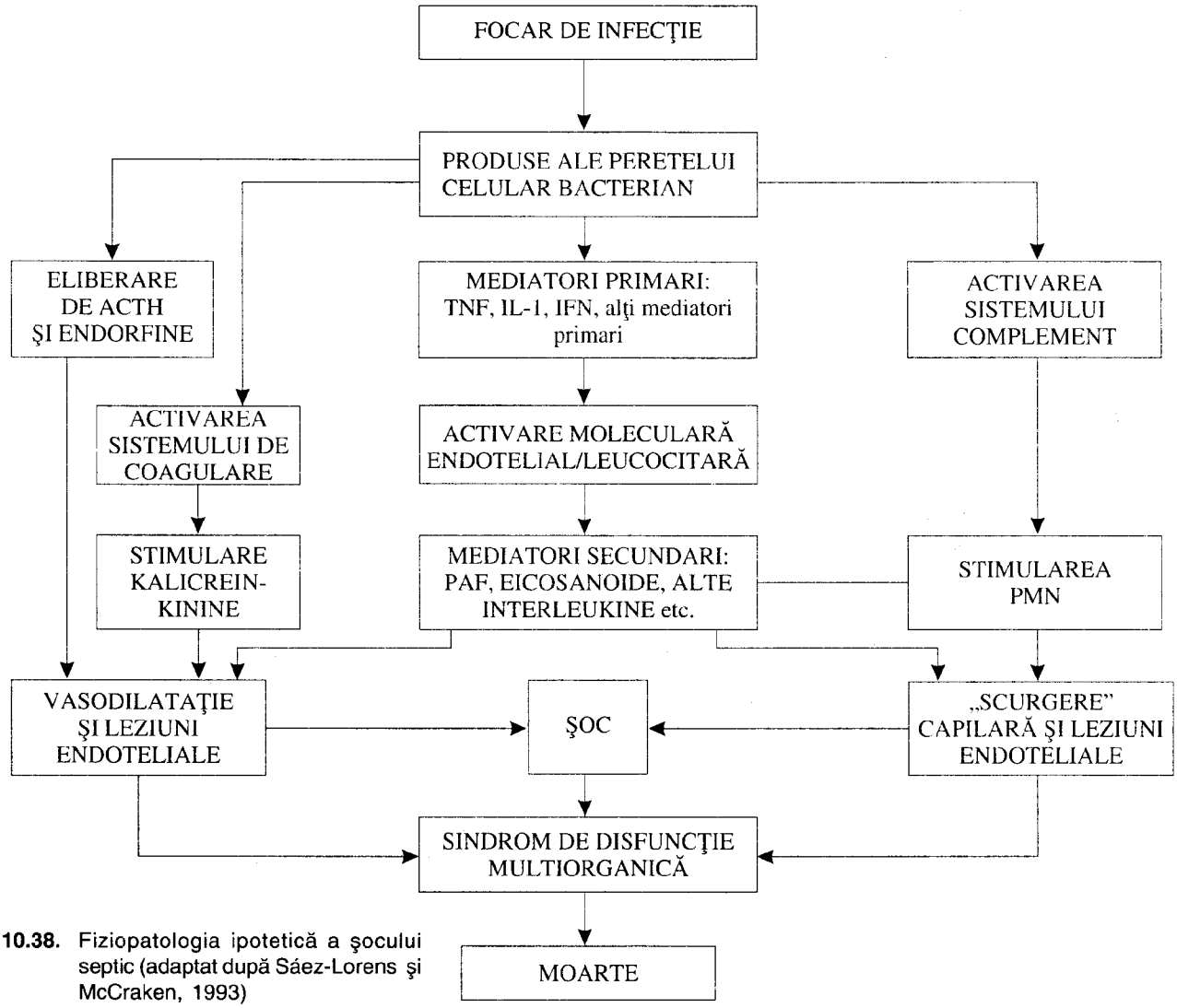


Fig. 10.38. Fiziopatologia ipotetică a şocului septic (adaptat după Sáez-Lorens şi McCraken, 1993)

La aceasta se adaugă semnele şi simptomele determinate de focarul infecţios (pulmonar, meningeal etc.). În faza iniţială, tegumentele pot fi calde; sunt prezente: oliguria, tahicardia, tensiunea arterială normală („şocul cald"). În evoluţie, se instalează paloare accentuată, hipotensiune arterială, extremităţi reci, cianotice, tegumente marmorate, timp de recolorare capilară prelungit peste 3 minute.

Nou-născutul şi sugarul mic pot prezenta scleredem (consistenţă crescută, „de cocă", a ţesutului subcutanat, prin modificări ale consistenţei grăsimii subcutanate în condiţii de hipoxie şi acidoză). Exemplificarea unui şoc endotoxinic grav cu evoluţie potenţial fatală este dată de sindromul Waterhouse-Friederichsen (din septicemia meningococică) considerat una dintre cele mai grave urgenţe pediatrice.

Examene de laborator: anemie, leucocitoză cu polinucleoză şi deviere la stânga a formulei leucocitare (leucopenia este semn de prognostic grav), trombocitopenie, retenţie azotată, acidoză metabolică. Tuturor bolnavilor trebuie să li se facă prelevări bacteriologice pentru identificarea germenilor (hemoculturi repetate, culturi din lichidul cefalorahidian, uroculturi, coproculturi). Puroiul evacuat din abcese, pleurezii, artrite şi altele trebuie examinat din punct de vedere bacteriologic. Toţi reactanţii de fază acută sunt pozitivi (VSH, proteină C reactivă) şi toate citokinele proinflamatorii au valori crescute. Acidoza domină echilibrul acidobazic.

Tratamentul comportă următoarele gesturi:

• Asigurarea ventilaţiei şi aport suplimentar de oxigen (intubaţie orotraheală şi ventilaţie asistată, dacă starea gravă o impune). Oxigenoterapia se indică chiar dacă hipoxia nu este evidentă.

• Restaurarea volumului sanguin circulant (restabilirea perfuziei tisulare). Încă de la internare trebuie asigurată calea venoasă continuă pe care se administrează soluţii cu glucoză 5% în asociere cu ser fiziologic (NaCl 9%) sau soluţie Ringer-lactat în doză de 80-100 ml/kg/zi (sau 15-20 ml/kg/oră), urmată de administrarea i.v. de Reomacrodex sau Dextran 10-15 ml/kg la interval de 3-4 ore. În situaţii specifice (anemie severă, hipoproteinemie, deficit de factori ai coagulării), se administrează plasmă (proaspătă congelată) sau sânge izogrup (transfuzii), în doză de 10-20 ml/kg/zi.

• Uneori este necesar să se utilizeze cantităţi mai mari de lichide în prima oră de tratament, care ajung la 50 ml/kg/oră (ser fiziologic de obicei). În acest caz, în primele 10-15 minute se vor administra 10-20 ml/kg. Scăderea ritmului de perfuzie se face în funcţie de răspunsul terapeutic (reapariţia pulsului, creşterea tensiunii arteriale, reluarea diurezei).

Dacă abordarea venelor periferice este absolut imposibilă, între o denudare la un sugar foarte grav bolnav şi utilizarea unei perfuzii intraosoase pentru aport lichidian de urgenţă, se va prefera ultima variantă.

Corectarea acidozei metabolice se face prin administrarea i.v. a bicarbonatului de sodiu, soluţie molară 8.4% (3 ml/kg/doză); doza totală va fi divizată în 2-5 administrări, fiind ajustată în funcţie de pH şi BE, urmărite orar.

• Tratarea infecţiei se face prin administrarea de doze mari de antibiotice, în asociere cu evacuarea colecţiilor purulente. Administrarea antibioticelor trebuie începută înainte de aflarea rezultatelor examenelor bacteriologice. Se folosesc asocieri de antibiotice, care trebuie să „acopere" spectrul cel mai larg posibil. Propunem următoarele scheme:

- Cefalosporine gen. a III-a: Moxalactam 150-200 mg/kg/zi, Fortum 100-150 mg/kg/zi, Cefobid 100-150 mg/kg/zi sau Rocephin 100 mg/kg/zi, asociate cu un aminoglicozid: Gentamicina 5-7 mg/kg/zi, Amikacin 15 mg/kg/zi sau Tobramicina 3-5 mg/kg/zi. Administrarea se face pe cale i.v., la interval de 8-12 ore.
- Pentru septicemia meningococică, antibioticul de elecţie este Penicilina G i.v., în doze progresiv crescânde, pentru evitarea reacţiei Herxheimer, în asociere cu Cloramfenicol sau Cefalosporine de generaţia a III-a.
- Pentru infecţiile sistemice cu piocianic, antibioticul de elecţie este Ticarcilina, i.v., în doze divizate la şase ore, asociat cu Gentamicina sau Tobramicina.
- Pentru infecţiile cu germeni anaerobi se administrează asocierea: Penicilina G sau Ampicilina 150-300 mg/kg/zi + Metronidazol 15-20 mg/kg/zi i.v., fracţionat în 2-3 prize.

• Corticoizii se administrează în doze mari: Hemisuccinat de hidrocortizon 30-50 mg/kg la interval de 15-30 minute, repetat de 4-6 ori, timp de 24-48 ore, după care întreruperea se poate face brusc, în cazul evoluţiei favorabile. Efecte „antişoc" are dexametazona (0,5-1 mg/kg/zi) administrată i.v. Un studiu recent a evidenţiat că şocul septic evoluează favorabil în 68% dintre cazuri dacă bolnavii au primit hidrocortizon în doză generoasă timp de 6 zile, în comparaţie cu grupul placebo, la care rezultatele pozitive se întâlnesc în numai 21% dintre cazuri. Beneficiul tratamentului cu corticoizi injectabili pare a fi legat de interacţiunea dintre tratamentul cu catecolamine şi o mai bună reglare a receptorilor adrenergici. Aceste date pledează ferm pentru avantajul corticoterapiei în şocul septic, spre deosebire de date mai vechi, în care opţiunea părea arbitrară. Diferenţele semnificative ţin probabil de dozele mari şi mai ales de durata mai lungă de administrare, până la completa rezoluţie a şocului refractar. Corticoizii sunt recomandaţi pentru rolul lor de supresor nespecific al răspunsului inflamator care generează citokine cu rol major în patogenia şocului septic. Este dovedit că dexametazona previne eliberarea NO sintetazei de către endotoxinele bacteriene, împiedicând generarea NO cu acţiune vasodilatatoare.

• Medicaţia vasoactivă se administrează concomitent cu asigurarea ventilaţiei, restaurarea volemiei şi a funcţiei miocardice. Se folosesc amine simpaticomimetice:

- Izoproterenol (izoprenalina), în doză de 1-4 μg/min/kg (0,5-2 mililitri din diluţia în care 1 ml = 0,2 mg se administrează în 500 ml soluţie glucozată 5%, lent i.v.)
- Dopamina: 2-10 μg/min/kg. În această doză mică, produsul este un vasodilatator puternic. Se administrează cu pompa de perfuzie. Digitalicele sunt controversate în şoc, deşi există date care susţin că au crescut rata de supravieţuire în şocul hemoragic.

Şocul endotoxinic beneficiază şi de efectul favorabil al administrării de gamaglobululină i.v., 200 mg/kg/zi, având rol nespecific în îmbunătăţirea apărării antiinfecţioase, în special la nou născuţi şi sugari. Proteina C activată, obţinută prin inginerie genetică, cu efect antiinflamator şi antitrombotic, în doza iniţială de 100 ml, corectează spectaculos principalele tulburări fiziopatologice şi pare să constituie terapia salvatoare a şocului endotoxinic (vezi infecţia bacteriană la nou-născut).

Date foarte recente de literatură semnalează efectul favorabil al tratamentului şocului endotoxinic cu anticorpi monoclonali anti TNFα, anti IL_1, sau cu inhibitori de NO sintetază. Anticorpii IgM specifici anti-endotoxină nu s-au dovedit la fel de utili în practica clinică, şi oricum au indicaţie strictă doar în şocul septic cu germeni gram-negativi. Este probabil ca aceste terapii inovatoare să aducă îmbunătăţirea rezultatelor terapeutice în şocul endotoxinic.

Şocul anafilactic sau **de hipersensibilizare** reprezintă prototipul hipersensibilizării de tip I (hipersensibilitate imediată). Apare după înţepături de insecte (albină), tratamente injectabile cu medicamente alergizante (penicilină, xilină), injectarea heteroproteinelor (seroterapie antitetanică, antirabică) sau a substanţelor radioopace de contrast iodate. Este tipul de şoc prin maldistribuţia fluxului sanguin (distributiv), cu vasoplegie brutal instalată, care antrenează colaps, reducerea presarcinii, tahicardie, cu reducerea debitului cardiac. Se

asociază adesea manifestări din partea altor organe, cum sunt: urticaria, edeme alergice, edem Quinke, edem laringian şi laringospasm. Manifestările sistemice au fost descrise, dar semnele şi simptomele reacţiei de sensibilizare imediată variază mult, de la individ la individ, uneori având doar caracter local. Caracteristice reacţiilor anafilactice sunt contracţia muşchilor netezi şi creşterea permeabilităţii capilare realizată sub acţiunea mediatorilor eliberaţi (histamină, serotonină şi factorul chemotactic eozinofilic al anafilaxiei).

Tratamentul şocului anafilactic

• Întreruperea administrării substanţei alergizante (dacă este vorba de un medicament, de ex. substanţa de contrast iodată în radiologie);

• Blocarea legării mediatorilor de către ţesuturile „ţintă". Se recomandă antihistaminice (difenilhidramina hidroclorică – Benadryl 1 mg/kg/doză, care se poate repeta la nevoie);

• Stabilizarea membranelor celulare şi inhibarea degranulării mastocitelor: corticosteroizi. Tratamentul de elecţie se face i.v. cu dexametazonă 0,3–0,5-1 mg/kg/doză (care poate fi repetată) sau hemisuccinat de hidrocortizon (10-20 mg/kg) doză care se repetă la 4-6 ore;

• Blocarea eliberării mediatorilor:

- inhibarea influxului de calciu: cromoglicat disodic;
- stimularea adenilciclazei, enzimă care converteşte ATP (adenozintrifosfat) în cAMP. Se utilizează adrenalina sau noradrenalina, subcutanat, 0,1-0,2 ml din sol. 1‰;
- prezervarea nivelului de cAMP prin inhibarea fosfodiesterazei, enzima care converteşte cAMP în AMP. Se recomandă Teofilina, în doză de 3-5 mg/kg, administrată lent i.v., în special în cazurile asociate cu laringospasm sever.

Tratamentul descris se adresează tuturor verigilor patogenice ale şocului anafilactic. Promptitudinea şi corectitudinea lui poate salva bolnavul. Din cele 20.000 de cazuri de şoc anafilactic semnalate anual în SUA, numărul de decese este de 200-400/an.

Şocul disociativ. Acest termen este rezervat condiţiilor patologice în care perfuzia tisulară este normală, dar oxigenul nu poate fi utilizat de ţesuturi, deoarece hemoglobina are afinitate crescută pentru oxigen, nepermiţând cedarea acestuia către ţesuturi. Acest tip de şoc se întâlneşte în intoxicaţiile cu monoxid de carbon (CO) şi în methemoglobinemii. Tratamentul de elecţie constă în administrarea oxigenului în concentraţie şi presiune crescute (cameră hiperbară), prin care se realizează şi creşterea fracţiunii de oxigen dizolvate în plasmă. Pentru tratamentul methemoglobinemiilor se folosesc substanţele oxidoreducătoare, administrate i.v.: vitamina C – 150 mg sau soluţie sterilă de albastru de metilen 1%, în doză de 1-2 ml/kg.

HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ SISTEMICĂ LA COPIL (HTA)

Presiunea sanguină şi definirea hipertensiunii arteriale

Hipertensiunea arterială este considerată clasic o boală a adultului, majoritatea pacienţilor având HTA primară sau esenţială. Spre deosebire de adult, HTA a copilului este secundară, consecinţă a unor alte boli, de ex. boli renale parenchimatoase sau vasculare, coarctaţie de aortă, boli endocrine ş.a. Aceste date clasice despre HTA pediatrică s-au modificat în anii din urmă, ca urmare a supravegherii epidemiologice a unui mare număr de copii, constatându-se o prevalenţă mai mare a HTA primare, în special la copiii de vârstă şcolară. În plus, a crescut interesul pentru HTA esenţială în copilărie, aceasta fiind considerată o cauză semnificativă a morbidităţii şi chiar a mortalităţii prin HTA la adult; antecedentele de HTA în copilărie trebuie investigate anamnestic şi sunt esenţiale în etiopatogenia bolii hipertensive a adultului.

Nu există o definiţie satisfăcătoare a HTA la copil. Deoarece valorile presiunii sanguine în populaţie tind a fi aproximativ egal distribuite, nivelele peste percentila 95 (aproximativ două deviaţii standard peste medie) au fost reţinute, în mod arbitrar, ca definind presiunea sanguină ridicată. Totuşi, nu există studii care să confirme că acest nivel de presiune sanguină la copil reprezintă un factor de risc cardiovascular semnificativ sau că ar necesita tratament hipotensor. Grupul de lucru asupra controlului presiunii sanguine la copil (*Task forces on Blood Pressure Control in Children – National Heart, Lung and Blood Institute*) din SUA a stabilit în anul 1977 şi a revizuit în 1987 valorile normale ale presiunii sanguine la copil şi adolescent (vezi tabelul 10.27. şi figurile 10.39, 10.40.).

Acest grup de lucru a definit hipertensiunea arterială la copil ca presiunea sanguină care se află în mod semnificativ deasupra percentilei a 95-a a distribuţiei valorilor presiunii sanguine în populaţie şi a oferit ghiduri pentru detectarea, evaluarea şi tratamentul presiunii sanguine crescute.

Presiunea sanguină la copil trebuie măsurată anual, după vârsta de 3 ani. Măsurarea presiunii sanguine poate fi făcută manual sau prin tehnici automate. Măsurarea manuală, convenţională, prin auscultaţie, rămâne metoda cea mai utilizată, dar este greu de folosit sub vârsta de 3 ani, din cauza lipsei de colaborare a pacientului. Pacientul trebuie să fie aşezat în decubit, cu braţul drept aliniat la nivelul inimii. Dimensiunile manşetei gonflabile utilizate au importanţă crucială pentru valorile obţinute; astfel, lungimea ei trebuie să cuprindă în întregime circumferinţa braţului, iar lăţimea să acopere 75% din lungimea braţului (distanţa între fosa antecubitală şi axilă). O manşetă de

Tabel 10.27. Valori normale ale presiunii sanguine la copil (media ± SD)
(date ale Grupului de Lucru pentru Controlul Presiunii Sanguine la Copil, 1987.
Investigations in Pediatrics, Addy DP WB Saunders Co, 1994; 104)

Vârsta	Presiunea sistolică (mmHg)	Presiunea diastolică (mmHg)
Nou-născut	73 ± 10	51 ± 9
6 luni	93 ± 13	48 ± 11
1 an	94 ± 12	53 ± 9
5 ani	94 ± 11	57 ± 10
8 ani	99 ± 10	62 ± 10
10 ani	102 ± 11	64 ± 10
13 ani	108 ± 13	66 ± 11
16 ani	115 ± 12	67 ± 11

dimensiuni necorespunzătoare poate furniza valori eronate. Stetoscopul trebuie aşezat cu blândeţe deasupra zonei arterei brahiale, iar manşeta trebuie inflată până la o valoare cu aproximativ 20 mmHg mai mult decât cea la care a dispărut pulsul radial. Se eliberează apoi aerul din manşetă, lent, cu cca 2-3 mmHg/sec. Eliberarea prea rapidă sau prea lentă a aerului din manşetă se asociază cu citiri inexacte. Debutul primului zgomot Korotkof reprezintă presiunea sistolică, dispariţia zgomotului reprezintă presiunea diastolică. Astăzi, presiunea sanguină poate fi măsurată cu aparate electronice automate, prin metode Doppler şi oscilometrice. Măsurarea presiunii la nou-născuţii şi sugarii mici în stare critică din secţiile de prematuri şi terapie intensivă se face cu monitoare care folosesc, în general, tehnici oscilometrice. Definirea presiunii sanguine normale şi crescute este prezentată în tabelul 10.28.

Sunt descrise două grade de HTA. HTA semnificativă, în care presiunea sanguină este situată între percentila a 95-a şi a 99-a pentru vârstă şi sex şi HTA severă, care antrenează riscul de afectare a organelor ţintă, definită de presiunea sanguină sistolică şi/sau diastolică care depăşeşte percentila a 99-a pentru vârstă şi sex (vezi tabelul 10.29.).

Printre factorii care influenţează presiunea sanguină în copilărie, vârsta are un rol important (vezi tabelele 10.27., 10.30.).

La naştere, presiunea sanguină, atât sistolică cât şi diastolică, este semnificativ mai scăzută la prematuri, fiind evidentă corelarea cu vârsta gestaţiei. Media presiunii sanguine la prematurul cu greutatea la naştere 1000 g este de 35/21 mmHg în primele ore de viaţă. Adaptarea presiunii sanguine la viaţa extrauterină este mai lentă la prematuri.

Alţi parametri care influenţează presiunea sanguină la copil sunt masa şi dimensiunile corporale. Presiunea sanguină este mai bine corelată cu talia decât cu vârsta. Corelarea presiunii sanguine cu greutatea corporală este neînsemnată în primul an de viaţă, dar devine mult mai evidentă la vârsta şcolară. În general, copiii hipertensivi sunt supraponderali.

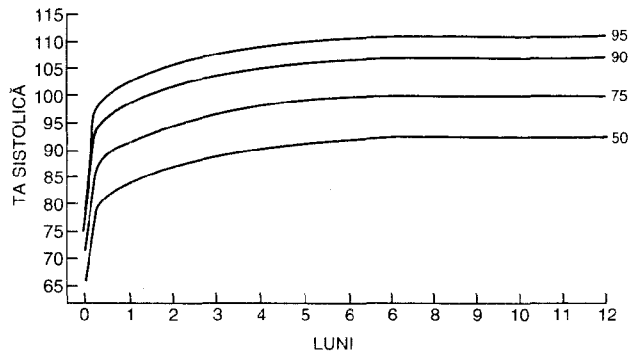
Factorul genetic este foarte important în determinarea presiunii sanguine şi a bolii hipertensive, fapt sugerat de agregarea familială a hipertensiunii. Copiii din familii cu istoric de hipertensiune au presiunea sanguină mai mare decât cei din familiile fără astfel de antecedente. Presiunea sanguină în copilărie este mult mai strâns corelată cu presiunea sanguină a mamei decât cu cea a tatălui şi asta chiar din perioada neonatală. Sexul şi rasa sunt, de asemenea, factori care influenţează presiunea sanguină.

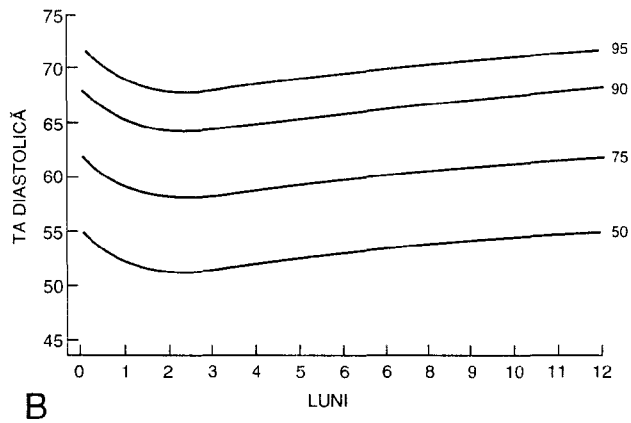
Hipertensiunea arterială

Prevalenţa HTA la copilul peste vârsta de 3 ani este de cca 1-3%, mult mai mică decât la adult (10-15%). Frecvenţa cazurilor creşte cu vârsta. Sub vârsta de 10 ani, predomină HTA secundară, în timp ce HTA primară sau esenţială are incidenţa cea mai crescută la adolescenţi.

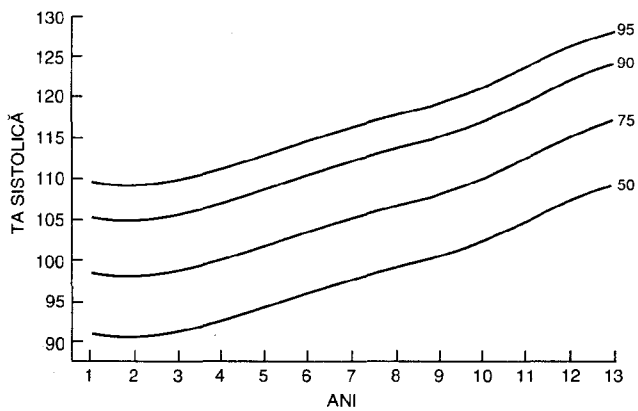
Tabel 10.28. Definirea presiunii sanguine normale şi crescute
(după Shalma A, Sinaiko AR, *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents,* 1995, 1643)

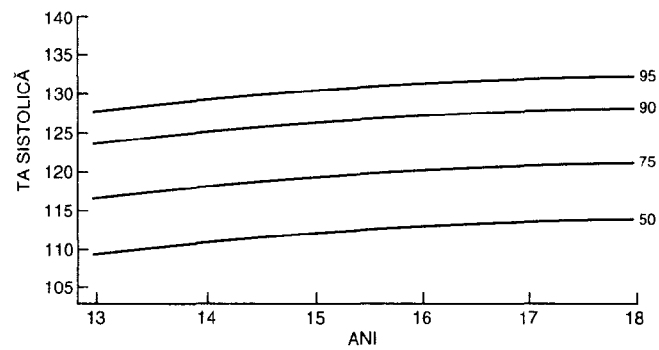
Normal	Presiune sanguină sistolică şi diastolică sub a 90-a percentilă pentru vârstă şi sex.
Presiune sanguină la limita superioară a normalului	Media presiunii sanguine sistolice şi diastolice se află între a 90-a şi a 95-a percentilă pentru vârstă şi sex
Hipertensiune	Media presiunii sanguine sistolice şi/sau diastolice este egală sau mai mare decât a 95-a percentilă pentru vârstă şi sex, după ce a fost măsurată de cel puţin trei ori.

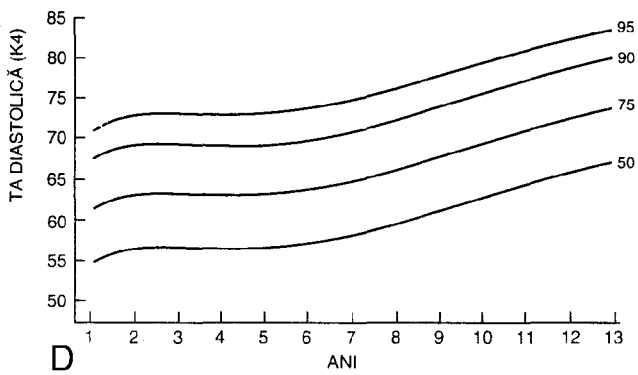




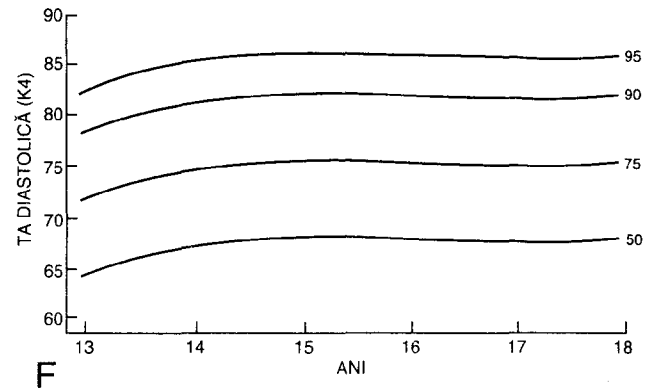
B





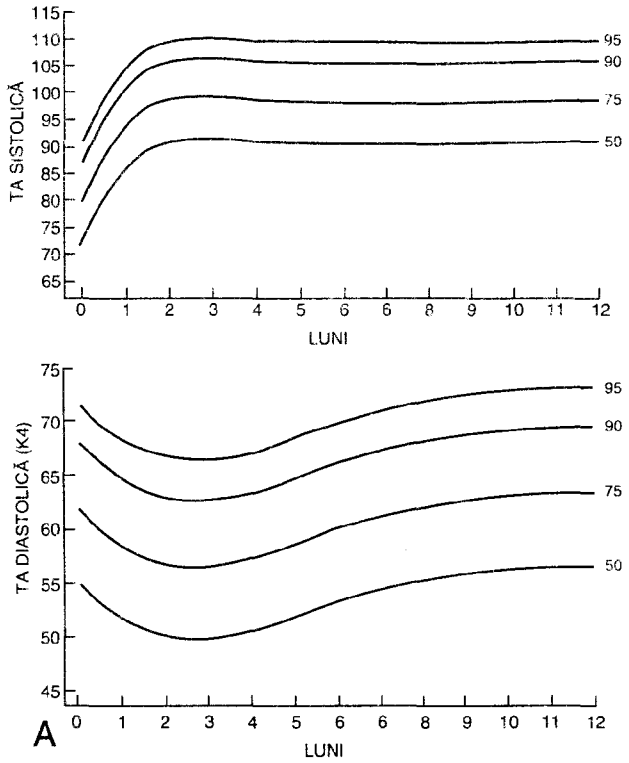


D



F

Fig. 10.39. Valorile presiunii arteriale la fete, în funcţie de vârstă şi de percentile.



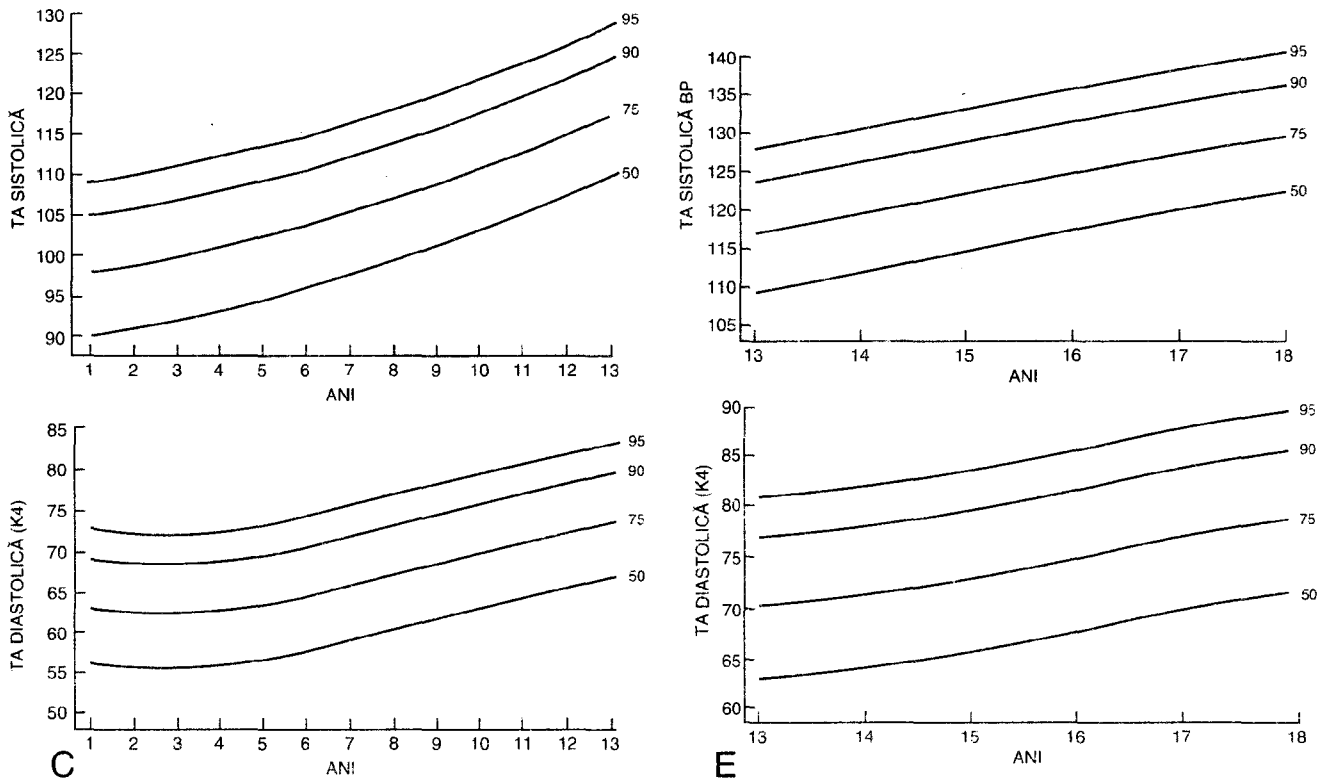


Fig. 10.40. Valorile presiunii arteriale la băieţi, în funcţie de vârstă şi de percentile.

Tabel 10.29. Clasificarea hipertensiunii în funcţie de vârstă (reprodus în *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 1995, după Pediatrics, 79.1987)

Grupa de vârstă	HTA semnificativă (mmHg)	HTA severă (mmHg)
Nou-născut		
7 zile	Sist. ≥ 96	Sist. ≥ 106
8-30 zile	Sist. ≥ 104	Sist. ≥ 110
Sugar şi copil sub 2 ani	Sist. ≥ 112	Sist. ≥ 118
	Diast. ≥ 74	Diast. ≥ 82
Copil		
3-5 ani	Sist. ≥ 116	Sist. ≥ 124
	Diast. ≥ 76	Diast. ≥ 84
6-9 ani	Sist. ≥ 122	Sist. ≥ 130
	Diast. ≥ 78	Diast. ≥ 86
10-12 ani	Sist. ≥ 126	Sist. ≥ 134
	Diast. ≥ 82	Diast. ≥ 90
Adolescent		
13-15 ani	Sist. ≥ 136	Sist. ≥ 144
	Diast. ≥ 86	Diast. ≥ 92
16-18 ani	Sist. ≥ 142	Sist. ≥ 150
	Diast. ≥ 92	Diast. ≥ 98

Tabel 10.30. Presiunea sanguină în prima lună de viaţă. (Shalma A, Sinaiko AR, in *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 1995; 1646)

Vârsta	Presiunea sistolică (mmHg)	Presiunea diastolică (mmHg)
1-2 zile	67,7 ± 7,3	52,7 ± 7,5
3 zile	71,4 ± 8,6	53 ± 7,3
4 zile	75,7 ± 8,1	55,9 ± 7,7
5-7 zile	76,1 ± 9,7	54,8 ± 10,7
8-14 zile	77,5 ± 9,9	49,8 ± 9,0
15-21 zile	79,3 ± 8,3	49,3 ± 8,2
1 lună	84,9 ± 10,2	46,2 ± 8,9

Etiologie. *Boala renală parenchimatoasă* este cea mai frecventă cauză de HTA la copil, fiind responsabilă de 60-80% dintre cazuri (vezi tabelele 10.31., 10.32. şi 10.33.).

Coarctaţia de aortă (CoA) este cauza non renală cea mai comună de HTA la copil (5-15% dintre cazuri), mecanismul fiind hipoperfuzia renală şi hiperreninemia. După repararea chirurgicală a CoA, HTA poate apărea atât imediat postoperator cât şi la distanţă, uneori de ani, în 6-30% dintre cazuri şi este invers corelată cu vârsta la care s-a practicat intervenţia chirurgicală. Hipertensiunea care apare imediat postoperator este o complicaţie potenţial severă. O creştere iniţială a presiunii sistolice apare în primele 24 ore postoperator, fiind asociată cu creşterea dramatică a nivelului norepinefrinei în plasmă. HTA poate diminua, dar este urmată, după 3-5 zile, de o a doua „izbucnire" de hipertensiune severă. Această a doua fază apare aproape exclusiv la pacienţii care au avut hipertensiune precoce şi este asociată frecvent cu dureri abdominale, vărsături, febră, sângerări intestinale şi

Tabel 10.31. Cauze de hipertensiune arterială la sugar. (*Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 1995; 1648).

Tromboza arterei renale
Coarctaţia de aortă
Boală structurală renală parenchimatoasă
Stenoza arterei renale
Displazie bronhopulmonară
Oxigenare extracorporeală prin membrană (ECMO)

Tabel 10.32. Cauze de hipertensiune arterială la copil şi adolescent. (*Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 1995; 1648)

Boli renale
Stenoza arterei renale
Coarctaţia de aortă
Exces de mineralocorticoizi
Hiperaldosteronism primar
Deficit de 11 β-hidroxilază
Deficit de 17 α-hidroxilază
Hiperaldosteronism supresat de dexametazon
Hipertiroidism
Feocromocitom
Hipercalcemie
Neurofibromatoză
Tumori neurogene secretante
Hipertensiune indusă de imobilizare
Hipertensiune esenţială

Tabel 10.33. Frecvenţa hipertensiunii arteriale în boli renale la copil. (după *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents*, 1995; 1648)

Glomerulonefrite	
Glomerulonefrită poststreptococică	80-90%
Glomerulonefrită membranoproliferativă	42-48%
Lupus eritematos sistemic	28%
Nefropatie IgA	9-25%
Purpura Schönlein Henoch cu nefrită	15%
Sindrom nefrotic	
Sindrom nefrotic cu modificări glomerulare minime	21%
Glomeruloscleroză focală segmentală	40-48%
Proliferare mezangială difuză	46%
Nefropatie membranoasă	6%
Alte boli	
Sindrom hemolitic uremic	34-73%
Nefropatie de reflux	5-38%
Boală renală polichistică (recesivă)	65%
Boală renală polichistică (dominantă)	22%
Tumora Wilms	63%
Transplant renal	62%

evidenţa histologică a arteritei mezenterice necrozante. Aceasta este determinată probabil de puternica vasoconstricţie mezenterică produsă de catecolaminele circulante. Administrarea de propranolol timp de 2 săptămâni preoperator şi o săptămână postoperator poate diminua hipertensiunea postoperatorie din CoA şi complicaţiile ei.

Stenoza arterei renale, cauză rară de HTA la copil (cca. 5% dintre cazuri), este asociată cu displazia fibromusculară a arterei renale, arterita Takayasu, sindrom Williams sau neurofibromatoză. Bolnavii sunt frecvent simptomatici, prezentând insuficienţă cardiacă congestivă, cefalee, encefalopatie hipertensivă. Secreţia crescută de aldosteron, indusă de angiotensină, determină hipokaliemie şi alcaloză metabolică. Bolnavii pot avea leziuni ale organelor ţintă: hipertrofie ventriculară stângă (66%), modificări vasculare ale retinei (59%), afectare renală (11%).

Hipertensiunea arterială de cauză endocrină este rară la copil (sub 4%). În hipertensiunea de cauză suprarenală, excesul de hormoni mineralocorticoizi determină retenţie de sodiu, pierdere de potasiu, realizând triada clasică: hipertensiune + hipokaliemie + supresia activităţii reninei plasmatice. HTA asociată producerii în exces de catecolamine este severă în cazul *feocromocitomului* şi doar moderată sau uşoară în neuroblastom.

Alte cauze de HTA secundară sunt cele medicamentoase (vezi tabelul 10.34.).

Hipertensiunea în perioada neonatală a fost estimată la 2-3% dintre bolnavii din terapie intensivă. În majoritatea cazurilor, cauzele de HTA severă la această grupă de vârstă sunt renale sau renovasculare. Tromboza arterei renale secundară cateterismului arterei ombilicale este o eventualitate comună la această vârstă. Tromboza venei renale este rar însoţită de HTA. HTA apare frecvent la nou-născuţii cu displazie bronhopulmonară.

Hipertensiunea esenţială are, după cum s-a menţionat, caracter familial. Ereditatea este multifactorială. Nu s-a putut evidenţia un situs anume pe vreun cromozom, deci nu s-a demonstrat existenţa unei gene a HTA (cu transmitere mendeliană), dar se pot transmite genetic unele anomalii la nivel celular care intervin în patogenia HTA, cum ar fi: un tip particular de metabolism al sodiului, transportul prin membrane, tonusul vascular sau chiar structura vaselor sanguine. Un interes particular din acest punct de vedere îl prezintă variaţiile familiale, genetic induse, ale transportorului lipoproteinelor şi colesterolului, care sunt asociate cu forme specifice de ateroscleroză. Exemplul cel mai comun este reprezentat de hipercolesterolemia familială, fenotip asociat cu multiple defecte genetice. Un alt exemplu este dat de homocistinurie, o tulburare genetică rară, cu transmitere autozomal recesivă, asociată cu boală vasculară precoce. În determinismul multifactorial al HTA la copil, în afara factorilor familiali predispozanţi, intervin factori de mediu, cum sunt ingestia de sare, consumul de alcool, fumatul, stresul, factori psihoemoţionali şi conflictuali ş.a. Controlul HTA în copilărie ar putea reduce morbiditatea şi mortalitatea prin această boală la adult.

Tabel 10.34. Medicamente asociate cu HTA

Simpaticomimetice
Cocaina
Amfetamina
Fenilnefrina, pseudoefedrina
Glucocorticoizi, ACTH
Cioclosporina A
Contraceptive orale

Patogenia HTA esenţiale este complexă şi rezultă din interacţiunea unor factori, dintre care menţionăm factorii hemodinamici (tulburarea relaţiei între debitul cardiac şi rezistenţa vasculară totală), factorii neurogeni (hiperactivitatea sistemului nervos simpatic), anomalii ale transportului transmembranar al ionilor de Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{++}, cu acumulare de Na^+ şi Ca^{++} intracelular în fibra musculară netedă. Rolul peptidului natriuretic atrial în patogenia HTA este încă studiat, în timp ce rolul sistemului renină-angiotensină-aldosteron este binecunoscut. De dată mai recentă sunt cunoştinţele asupra modificărilor structurale vasculare în HTA, în special cele privitoare la remodelarea vasculară, care permanentizează şi agravează HTA. Remodelarea este indusă de disfuncţia endoteliului vascular (eliberare de endotelină I, oxid nitric) cu rol important în reglarea tonusului vascular. De menţionat că studiile sunt făcute la adult.

Tratament. Bolnavii cu HTA esenţială semnificativă ar putea beneficia de *tratament nonfarmacologic*, constând în reducerea greutăţii corporale, exerciţii fizice şi modificări ale dietei. Complianţa copiilor şi adolescenţilor la acest regim de viaţă este în general redusă. Tratamentul nonfarmacologic trebuie inclus şi în schemele terapeutice care folosesc medicamente, având ca efect posibil reducerea dozelor de medicament prescrise.

Tratamentul farmacologic al HTA la copil

Tratamentul de urgenţă al crizei de HTA are ca scop reducerea presiunii sanguine şi prevenirea sechelelor permanente. Se folosesc medicamente care acţionează rapid şi scad presiunea sanguină în mod adecvat, fără a induce hipotensiune (tabelul 10.35.). Scopul nu este de a aduce tensiunea arterială imediat la normal, ci de a atinge o presiune sanguină care să evite encefalopatia hipertensivă sau sechelele maligne. Copiii care au HTA severă, dar sunt asimptomatici, nu necesită tratament administrat intravenos (i.v.). Medicamentul de ales în mod curent la aceşti bolnavi este nifedipina, blocant al canalelor de calciu, administrată per os. Hidralazina poate fi de asemenea utilizată la aceşti bolnavi asimptomatici, dar are efect mai redus decât nifedipina şi trebuie

Tabel 10.35. Medicamente folosite în urgenţa hipertensivă.
(după *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents,* 1995; 1653)

Medicamentul	Doza şi calea de administrare
Nitroprusiat de sodiu (niprid 50 mg/2ml)	0,5-0,8 μg/kg/min i.v. (în perfuzie)
Diazoxid	1-3 mg/kg i.v.
Labetalol	1-3 mg/kg/oră i.v.
Hidralazină	0,1-0,5 mg/kg i.v. la interval de 20 min
Nifedipin (tb, dg 10 mg)	0,25-0,5 mg/kg per os

administrată parenteral; reducerea presiunii sanguine este observată în 15-20 min. Dacă acest efect nu apare, trebuie administrată a doua doză, dublă faţă de prima. Dozele repetate de hidralazină nu sunt totuşi bine tolerate de obicei, din cauza efectelor adverse secundare vasodilataţiei (roşeaţă, căldură, cefalee, tahicardie, greţuri). Bolnavii simptomatici care nu au răspuns la nifedipină trebuie să primească tratament i.v. Cel mai adecvat este *nitroprusiatul de sodiu,* un vasodilatator arteriolar şi venos. Debutul acţiunii este în câteva secunde şi doza poate fi crescută rapid până când presiunea sanguină va fi controlată. La reducerea dozei sau întreruperea administrării nitroprusiatului, efectul dispare în câteva secunde. Complicaţia posibilă este în legătură cu potenţiala toxicitate provocată de cianid şi tiocianat, de altfel extrem de rară în absenţa insuficienţei renale asociate. *Labetalolul,* blocant al receptorilor alfa şi beta-adrenergici, este de asemenea foarte eficient în tratarea urgenţei hipertensive. El reduce presiunea sanguină mai lent (gradat) şi are puţine efecte adverse. *Diazoxidul* este foarte eficient, dar este mai puţin utilizat, din cauza pericolului de „prăbuşire" a tensiunii.

Tratamentul antihipertensiv cronic la copil este iniţiat de obicei fie cu blocanţi ai canalelor de calciu fie cu inhibitori ai enzimei de conversie. Conduita generală este de a se începe cu un singur medicament şi a se adăuga eventual ulterior un altul; nu trebuie să se folosească simultan mai multe medicamente care acţionează pe aceeaşi verigă fiziopatologică.

Blocanţii canalelor de calciu, aşa zişi „anatagonişti ai calciului" deoarece, în ultimă instanţă, au ca efect fiziologic inhibiţia proceselor celulare mediate de calciu,

Tabel 10.36. Medicamente folosite în tratamentul antihipertensiv cronic
(*Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents,* 1995; 1654).

Medicamentul	Doza iniţială (mg/kg/zi)	Doza maximă (mg/kg/zi)
Inhibitori ai enzimei de conversie		
Captopril		
Nou-născuţi	0,03-0,15	2
Copii	1,5	6
Enalapril	0,15	0,6
Blocanţi ai canalelor de calciu		
Nifedipin	0,25	3
Diuretice		
Hidroclorotiazidă	1	2-3
Furosemid	1	12
Spironolactonă	1	3
Blocanţi beta-adrenergici		
Propranolol	1	8
Atenolol	1	8
Metoprolol	1	8
Blocanţi alfa adrenergici		
Prazosin	0,05-0,1	0,5
Antagonişti alfa-adrenergici centrali		
Metildopa	5	40
Clonidină	0,005	0,03
Vasodilatatori		
Hidralazină	0,75	7,5
Minoxidil	0,1-0,2	1

acţionează prin inhibarea pătrunderii fluxului de calciu prin canalele lente în membrana celulară. Blocanţii canalelor de calciu au fost divizaţi în două tipuri, pe baza structurii lor moleculare şi utilizării clinice. Medicamentele de tip I cum este *verapamilul* conţin în structură o amină terţiară. Deşi este mult mai eficient în întârzierea conducerii nodale atrio-ventriculare şi se opune depolarizării repetitive a membranei, fiind utilizat în primul rând pentru tratamentul aritmiilor cardiace, verapamilul poate fi folosit ca agent antihipertensiv. Tipul II de blocanţi ai canalelor de calciu, caracterizaţi prin prezenţa unui nucleu de dihidropiridină, este reprezentat de *nifedipină*. Aceasta este mult mai puţin eficientă decât medicamentele din tipul I pentru tratarea aritmiilor cardiace, dar este un vasodilatator mult mai puternic. Dozajul poate rămâne neschimbat în insuficienţa renală. Nifedipina este slab dializabilă. Perfuzia şi funcţia renală se menţin nemodificate de tratamentul cu blocanţi ai canalelor de calciu. Aceste medicamente sunt mai eficiente la bolnavii hipertensivi cu nivel plasmatic redus al reninei şi nu au efecte adverse remarcabile.

Inhibitorii enzimei de conversie interferă conversia enzimatică a angiotensinei I în angiotensină II activă (cu structură octapeptidică), vasoconstrictor major al patului vascular. Reprezentanţii acestei grupe de medicamente sunt *captoprilul şi enalaprilul* (vezi tabelul 10.36.).

Efectul advers major asupra rinichilor al inhibitorilor enzimei de conversie constă în reducerea severă a filtrării glomerulare la bolnavii cu stenoză a arterei renale. Alte efecte sunt rare la copil.

GASTRO-ENTEROLOGIE

METODE DE EXPLORARE A TUBULUI DIGESTIV

Ultimele două decenii au diversificat neaşteptat gama posibilităţilor de explorare invazivă şi neinvazivă a tubului digestiv, începând chiar din perioada de nou născut. Precizarea cu acurateţe a anomaliilor şi leziunilor a fost impusă de avântul extraordinar al chirurgiei pediatrice care, ameliorându-şi tehnicile de intervenţie şi metodele de reanimare, abordează cu succes vârstele cele mai mici, nou născut sau chiar făt.

De exemplu, se consideră astăzi că malformaţiile obstructive ale tubului digestiv trebuie operate cât mai devreme (chiar din prima zi de viaţă), înainte de a produce dezechilibre hidroelectrolitice, acido-bazice şi nutriţionale grave. Nou născutul prezintă, imediat după naştere, câteva „avantaje" care-l recomandă unui tratament chirurgical, şi anume:

- imunitatea pasivă transmisă de la mamă;
- rezistenţa relativ bună la traumatisme (cu care este înzestrat pentru a trece cu bine momentul naşterii);
- hematocritul mare, consecinţa relativei hipoxii.

Fără utilizarea metodelor de explorare paraclinică, tubul digestiv este puţin accesibil examenului clinic direct.

Examenul radiologic

Examenul radiologic îşi păstrează întreaga actualitate, utilizat din prima zi de viaţă, cu sau fără substanţă de contrast. Trebuie reamintit că imobilizarea sugarului necesită tehnici speciale, pentru a se evita iradierea personalului medical şi a pacientului însuşi.

Radiografia abdominală „pe gol" poate aduce informaţii sugestive în stenoza duodenală congenitală, ileus meconial, ileus dinamic şi mecanic, pneumoperitoneu, corp străin radioopac în lumenul digestiv etc.

Examenul radiologic cu substanţă de contrast completează mult informaţia obţinută. Soluţia baritată este mai fiziologică decât substanţele de contrast iodate care, fiind hipertone, pot genera deshidratare la vârstele mici. Soluţiile de contrast neionice vor deveni disponibile în curând. Soluţia baritată este relativ uşor de administrat şi asigură o bună rezoluţie, cu condiţia să nu existe tulburări de deglutiţie sau fistule aero-digestive şi în acest fel să ajungă la plămâni. Ea poate fi administrată pe sonda de gavaj sau cu biberonul. Cu excepţia fistulelor eso-traheale şi a tulburărilor de coordonare a deglutiţiei prin achalazie cricofaringiană, administrarea substanţei de contrast prin cateterizarea esofagului aduce informaţii valoroase în toate leziunile obstructive ale tubului digestiv la nou născut, cum sunt stenoza hipertrofică de pilor, stenoza duodenală, stenoza intestinală, viciile de rotaţie etc.

Explorarea funcţională a esofagului la nou născut reclamă tehnici mai sofisticate şi experienţa medicului radiolog în examinarea sugarilor. În mod ideal, pentru tulburările de deglutiţie şi eventualele comunicări anormale aero-digestive se folosesc, drept substanţe de contrast, soluţiile iodate şi, pentru a limita cât mai mult timpul de expunere, metodele cineradiografice. Caseta video înregistrată în plan frontal şi lateral permite derularea examenului cu încetinitorul, fără a expune sugarul la iradiere excesivă în timpul examenului. Imaginea de „linie de cale ferată", considerată patognomonică pentru achalazie cricofaringiană şi aspirarea substanţei de contrast concomitent cu înghiţirea ei sunt semne dintre cele mai sugestive. Acest tip de explorare este recomandat şi în suspiciunea de fistulă eso-traheală sau orice malformaţie de esofag, cu sau fără fistulă aero-digestivă.

Deşi incoordonarea motorie faringo-esofagiană nu este foarte rară, explicând multe dintre pneumoniile recurente (de aspiraţie), această anomalie este rareori obiectivată radiologic în ţara noastră. Ea va fi sugerată de apariţia tusei în timpul alimentaţiei, refluarea alimentelor la nivelul foselor nazale, starea de nutriţie deficitară, toate constatate la foşti mari prematuri, copii cu encefalopatie cronică infantilă, mielo-meningocel, micrognaţie, dermatomiozită etc.

Refluxul gastro-esofagian nu este bine obiectivat radiologic, aşa cum se credea în pediatria clasică, deoarece nu există standarde de „normalitate" pentru vârstele mici. Un grad moderat de reflux este comun în orice examinare radiologică cu substanţă de contrast la sugarul mic (fig. 11.1.). Refluxul gastro-esofagian sever este incriminat în patogenia vărsăturilor recurente urmate de afectarea stării nutriţionale, bronşitei recurente, pneumoniilor de aspiraţie, cu infecţii pulmonare cronice şi chiar în moartea subită la sugari. De fapt, nu se cere să se identifice refluxul gastro-esofagian (care este

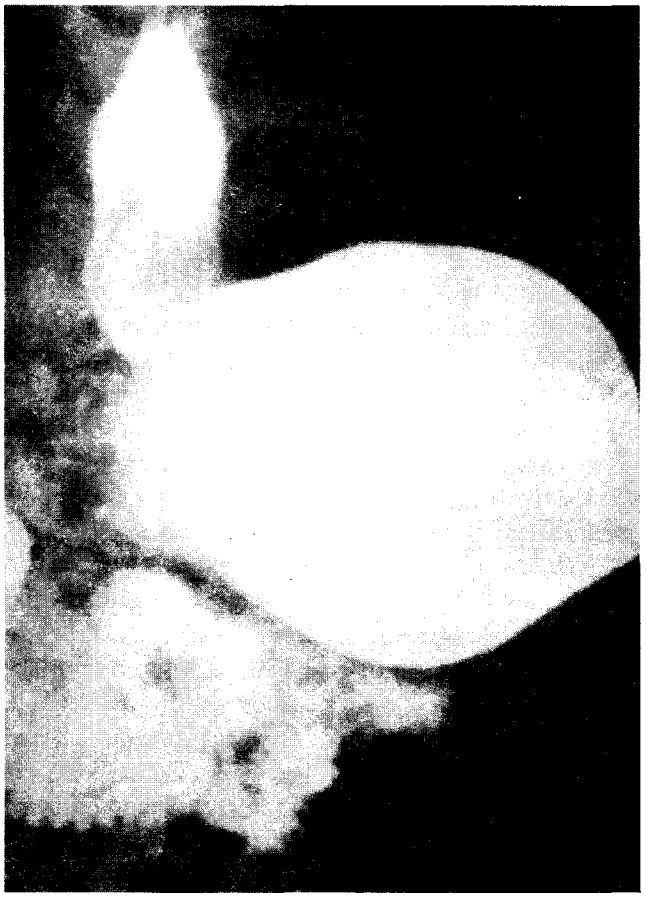


Fig. 11.1. Reflux gastroesofagian în 1/3 inferioară a esofagului. Aspect radiologic, examen cu substanţă de contrast (bariu).

cvasiconstant la vârstele mici), cât semnificaţia lui clinică, coincidenţa sau cauza manifestărilor patologice. Se admite că scintigrafia esofagiană şi monitorizarea pH-ului esofagian inferior ar putea furniza informaţii mai pertinente.

Oricum, orice sugar care varsă are reflux gastroesofagian şi orice investigare radiologică a sugarului respectiv are drept scop identificarea sau excluderea unor leziuni gastrointestinale obstructive cu sancţiune chirurgicală. Tratamentul chirurgical al refluxului prin fundoplicatură Nissen este încă o intervenţie excepţională.

Ca rezultat al excesivei şi prelungitei regurgitări de conţinut gastric acid în esofag, chiar în perioada de sugar pot apărea esofagita de reflux şi ulcerul esofagian (aflat la originea hematemezei la vârstele mici). Esofagita are ca efect scurtarea şi stenoza esofagului în porţiunea inferioară, dar obiectivarea radiologică a acestor leziuni este posibilă în stadii relativ tardive.

Stenoza hipertrofică de pilor este cea mai frecventă leziune digestivă din primele săptămâni de viaţă. Precizarea diagnosticului se face exclusiv prin examen radiologic. Demonstrarea „canalului piloric" strâmtat şi alungit, la care se adaugă dilatarea enormă şi hiperperistaltica stomacului contribuie la stabilirea diagnosticului prin mijloace exclusiv radiologice. De foarte curând, ultrasonografia regiunii pilorice, care identifică îngroşarea peretelui gastric, pare să înlocuiască examenul radiologic. Orice sugar al cărui perete piloric este mai gros de 4 mm (depistat ecografic), suferă de stenoză hipertrofică de pilor.

Examenul radiologic (cu sau fără substanţă de contrast) se dovedeşte de neînlocuit în diagnosticul herniei diafragmatice prin orificiul Bochdaleck. Ulcerul gastroduodenal evidenţiat prin nişă pe seriografie necesită confirmare endoscopică, la nivelul exigenţelor actuale.

În sfârşit, examenul radiologic cu substanţă de contrast administrată pe sonda anorectală se dovedeşte valoros în identificarea sediului obstrucţiei intestinale în invaginaţie. Se contează şi pe efectul terapeutic al presiunii hidrostatice pentru „dezinvaginarea" segmentului. Pentru aceasta, radiologul trebuie să dispună de o experienţă vastă.

Rezultatele examenului radiologic şi valoarea lui în diagnosticul bolilor inflamatorii cronice ale intestinului vor fi expuse pe larg în capitolul consacrat acestor afecţiuni.

Diagnosticul de enterocolită ulceronecrotică la nou născut va fi sugerat radiologic de distensia enormă a intestinului subţire, urmată de distensia colonului şi semne de pneumatoză intestinală (gaz în peretele intestinal) asociată sau nu cu pneumoperitoneu (indicând perforarea peretelui intestinal).

Vizualizarea radiologică a colonului este posibilă după introducerea retrogradă de suspensie de bariu prin rect şi, mai rar, prin obiectivarea modificărilor la 6-24 de ore de la ingestia substanţei de contrast (această ultimă eventualitate fiind recomandată mai ales pentru demonstrarea modificărilor funcţionale). Injectarea de aer după bariu (în clisma baritată) permite obţinerea unui excelent dublu contrast pentru demonstrarea unor modificări fine ale reliefului mucoasei colonului. Examenul radiologic este de neînlocuit pentru obiectivarea megacolonului aganglionar neurogenic din boala Hirschprung, caracterizată prin absenţa congenitală sau deficienţa celulelor ganglionare din plexurile mienteric şi submucos, în porţiunea distală a rectului, sub porţiunea dilatată a colonului. Porţiunea aganglionară nu se relaxează şi nu prezintă mişcări peristaltice, de aceea zona proximală se dilată şi îşi îngroaşă pereţii, în efortul de a învinge obstacolul. Aganglionoza (porţiunea stenozată a colonului) se limitează de obicei la rect şi segmentul terminal al sigmoidului. Aspectul radiologic patognomonic este reprezentat de un lumen rectal şi sigmoidian inferior foarte strâmt, continuat cu o dilatare bruscă şi enormă a segmentului supraiacent, de obicei la nivelul marginii superioare a sacrului. Lungimea segmentului strâmtorat este de obicei de 8-10 cm. Tehnica radiologică este dificilă şi presupune un profesionalism ireproşabil în examinarea copiilor.

În ciuda numeroaselor posibilităţi de explorare paraclinică a tubului digestiv, intrate recent în practica clinică şi în ţara noastră, examenul radiologic îşi păstrează actualitatea, cu toate limitele lui, fiind încă cea mai utilă şi frecvent utilizată metodă de diagnostic, în special pentru leziunile obstructive congenitale ale tubului digestiv la sugar.

Explorarea endoscopică în pediatrie

Endoscopia fibrooptică a tractului gastrointestinal superior a devenit o metodă utilizată pe scară tot mai largă în pediatrie, în special după introducerea instrumentarului modern flexibil, cu mare putere de rezoluţie în examinarea leziunilor. Există 5 indicaţii majore ale endoscopiei superioare în pediatrie, şi anume:

1. Dureri abdominale cronice, de etiologie incertă;
2. Sângerare gastrointestinală superioară;
3. Identificarea sau confirmarea ulcerului gastric precum şi a formaţiunilor tumorale;
4. Vărsături recurente asociate cu disfagie, odinofagie şi dureri retrosternale;
5. Delimitarea consecinţelor ingestiei de substanţe caustice.

Dintre acestea, hemoragia digestivă superioară impune endoscopia ca primă opţiune pentru confirmarea diagnosticului.

Pentru formaţiunile tumorale sau ipoteticele leziuni neoplazice, vizualizarea aspectului va fi dublată de prelevarea unui fragment bioptic.

Singura contraindicaţie a examenului endoscopic o constituie lipsa de experienţă a examinatorului în explorarea copilului şi lipsa unui instrumentar adecvat vârstei bolnavului.

Dintre multiplele endoscoape puse la dispoziţie, panendoscopul GIF-P2 pare cel mai adecvat scopurilor pediatrice.

Printre consecinţele nedorite se citează sângerarea locală sau perforaţia peretelui tubului digestiv.

Pentru sugarul şi copilul mic care nu cooperează este necesară anestezia generală, în timp ce anestezia locală a faringelui se aplică tuturor subiecţilor. Sedarea poate favoriza apariţia stopului respirator în cursul manevrei, chiar dacă s-au folosit dozele recomandate.

Ulcerul gastro-duodenal necesită confirmare endoscopică în toate cazurile. Sângerarea digestivă superioară explorată endoscopic se dovedeşte a se datora mai degrabă ulcerului gastric sau duodenal sângerând ori gastritei hemoragice şi mult mai rar varicelor esofagiene, care sunt de fapt excepţionale în pediatrie.

Extragerea corpilor străini din lumenul digestiv, mai ales dacă se estimează că nu vor putea depăşi regiunea pilorică, este una dintre primele aplicaţii ale endoscopiei în pediatrie. Aceasta se utilizează cel mai frecvent pentru extragerea corpilor străini din esofag, care nu pot înainta din cauza dimensiunilor şi care provoacă fenomene majore de insuficienţă respiratorie prin comprimarea de vecinătate a conductului aerian unic.

Biopsia per orală a tubului digestiv proximal

Deoarece masele tumorale suspecte de malignitate sunt rar întâlnite în practica pediatrică, principala indicaţie pentru biopsia endoscopică o reprezintă, la orice vârstă, sindroamele de malabsorbţie în care se presupun alterări fiziopatologice ale mucoasei duodeno-jejunale. În afara examenului histopatologic, tehnicile sofisticate moderne permit cuantificarea nivelului dizaharidazelor intestinale şi a altor parametri imunologici.

Pentru biopsia intestinului subţire se folosesc capsula Crosby-Kugler şi capsula Watson de uz pediatric, care au dimensiuni de 8/18 mm şi includ un mecanism de secţionare şi sucţiune, ce este manevrat printr-un tub de polietilenă. Presiunea de sucţiune şi cuţitul sunt acţionate manual.

Teoretic, manevra poate fi aplicată începând cu perioada de nou născut, iar contraindicaţiile absolute sunt reprezentate de dilatarea enormă a anselor intestinului subţire şi de diateza hemoragică (congenitală sau dobândită). Un episod diareic sever, consumat recent la un sugar de vârstă foarte mică, se soldează cu subţierea severă a peretelui intestinal şi cu atrofia mucoasei, crescând pericolul de perforaţie intestinală în decursul manevrei. O minimă explorare a funcţiei de hemostază devine obligatorie înaintea examenului. Sedarea bolnavului şi anestezia topică sunt obligatorii pentru obţinerea unui minim de linişte. Capsula se introduce activ până în stomac; nu este necesară cooperarea copilului în înghiţirea ei. După pătrunderea în stomac, progresia sondei va fi controlată radiologic, până se ajunge în cea de-a patra porţiune a duodenului, la nivelul ligamentului Treitz, sediul optim al biopsiei. Înaintea procedurii, în afară de sedare se recomandă administrarea de metoclopramid în doză de 100 mg i.v. pentru adolescent şi 1-3 mg oral pentru sugar şi copilul mic. Se evită astfel senzaţia de greaţă şi se parcurge cu uşurinţă regiunea antrală şi pilorică, intubarea transpilorică întâmpinând o rezistenţă mai mică. Imposibilitatea plasării sondei în duoden este raportată în 4-10% dintre cazurile pediatrice.

Dintre complicaţiile posibile ale acestei manevre citâm sângerările, perforaţia intestinală urmată de peritonită, bacteriemia, hematomul intramural şi imposibilitatea retragerii sondei din cauza spasmului local.

Sângerarea de volum mic este prezentă la locul prelevării biopsiei în toate cazurile. Hematomul intramural poate conduce la obstrucţia lumenului intestinal. Riscurile manevrei sunt cu atât mai mari cu cât vârsta copilului este mai mică.

Enteropatia prin intoleranţă la gluten, deficitul de dizaharidaze, limfangiectazia intestinală sunt numai o parte din afecţiunile ce pot fi diagnosticate cu ajutorul biopsiei per orale a intestinului subţire.

Biopsia hepatică percutană

Biopsia hepatică percutană cu ac are încă mulţi adepţi şi este considerată o metodă de evaluare adecvată pentru unele afecţiuni hepatice, care evoluează la vârsta pediatrică. Instrumentul optim rămâne acul Menghini, care realizează concomitent aspiraţie–prelevare de fragment hepatic. Există dimensiuni standard de 3, 5 şi 7 cm lungime, cu diametrul interior de 1, 1,2, 1,4 şi 1,6 mm. Investigarea hemostazei este obligatorie înaintea acestei proceduri. Este preferabil să se practice dimineaţa, pe nemâncate, pentru a fi urmată de o perioadă activă de supraveghere a bolnavului şi de sesizare din timp a eventualelor complicaţii. Sedarea copilului este obligatorie şi chiar anestezia generală devine necesară la copilul extrem de anxios sau necooperant. Diametrul optim al acului este de 1,2-1,4 mm.

Indicaţiile majore ale biopsiei hepatice sunt bolile inflamatorii (hepatite acute sau cronice), atrezia biliară extrahepatică, tezaurismozele (glicogenoza), ciroza, fibroza hepatică congenitală.

Contraindicaţiile biopsiei hepatice sunt: copil complet necooperant (dacă nu se foloseşte anestezia generală), tulburări de coagulare (frecvent asociate bolilor hepatice), infecţii locale (colangita), ascita, obstrucţia severă a căilor biliare extrahepatice şi anemia gravă. Complicaţiile ţin de starea bolnavului, lipsa unui instrumentar adecvat şi profesionalismul medicului care execută manevra. Morbiditatea este de 5% prin această procedură, iar mortalitatea raportată în literatură variază între 0,15-0,17%.

Durerea postpuncţională este cel mai frecvent simptom, iar sângerarea masivă este principala cauză de deces. În 50% dintre aceste cazuri se impune laparatomie postpuncţională pentru hemostază. Fragmentul prelevat trebuie să prezinte, în mod optim, o lungime de 1-5 cm şi o greutate de 15 mg. Dacă leziunea nu este difuză, interpretarea fragmentului bioptic poate crea grave confuzii.

Există mulţi pediatri care preferă biopsia hepatică prin laparatomie, cu multiple avantaje şi mai sigură, dar aceasta este considerată de unii prea agresivă pentru datele pe care le oferă.

Explorarea izotopică a tubului digestiv

Este o metodă care permite obiectivarea refluxului gastroesofagian, sângerarea gastrică, formaţiunile înlocuitoare de spaţiu de la nivelul ficatului. Explorarea face parte dintr-un complex de metode de diagnostic, citate pe scurt în acest capitol.

Explorarea cu ultrasunete a ficatului şi abdomenului

Explorarea ecografică a etajului abdominal superior a devenit din ce în ce mai uzitată şi în ţara noastră, constituind pentru mulţi pediatri prima opţiune, deoarece este complet neagresivă şi cu indicaţii largi.

În tabelul 11.1. sunt prezentate principalele indicaţii ale ecografiei abdominale.

Principalele avantaje ale ecografiei constau în absenţa oricărei consecinţe neplăcute pentru copil şi posibilă repetabilitate a examenului pentru a controla evoluţia leziunilor, în faptul că nu are nici o contraindicaţie şi că nu reclamă nici o pregătire anterioară a bolnavului precum şi în rezoluţia bună a imaginilor, în special la nivelul organelor parenchimatoase (ficat, pancreas, splină). Deoarece obezitatea nu este o problemă tipică a pediatriei, deformarea imaginilor survine mai ales datorită mobilităţii excesive a bolnavului în timpul examinării. Gazele din lumenul tubului digestiv perturbă imaginile, făcând imposibilă transmiterea ultrasunetelor. De aceea, chiar formaţiuni tumorale de mici dimensiuni, situate intraluminal, nu pot fi identificate.

Ecografia devine extrem de utilă pentru examinarea ficatului (vezi tabel).

Computer-tomografia (CT) în gastro-enterologia pediatrică

Ca şi în alte domenii, ultimele generaţii de computer-tomografe oferă posibilităţi nesperate la momentul introducerii acestei metode de diagnostic, deoarece reduc foarte mult artefactele de mişcare. Cu o aparatură sofisticată şi foarte scumpă, metoda utilizează pentru explorare razele X, care permit „secţionarea" transversală a corpului. Imaginile care se obţin sunt în tonuri de gri,

Tabel 11.1. Indicaţiile ecografiei ca metodă de diagnostic în bolile aparatului digestiv

A. Ficat
1. Dimensiune, formă, structură
2. Leziuni înlocuitoare de spaţiu (primare, metastatice, inflamatorii, chiste hidatice)
3. Abces subfrenic
4. Ictere obstructive de etiologie neprecizată
5. Ascita (fig. 11.2.)
6. Anomalii observate la examinarea izotopică
B. Căi biliare
1. Evaluarea unei vezicule biliare nefuncţionale
2. Chist coledoc
3. Calculi biliari
4. Căi biliare extrahepatice (coledoc)
C. Pancreas
1. Tumori
2. Pseudochiste
3. Steatoză
D. Vase abdominale şi hepatice
1. Hipertensiune portală
2. Anevrisme
3. Deplasare prin mase tumorale
4. Invazie prin tumori

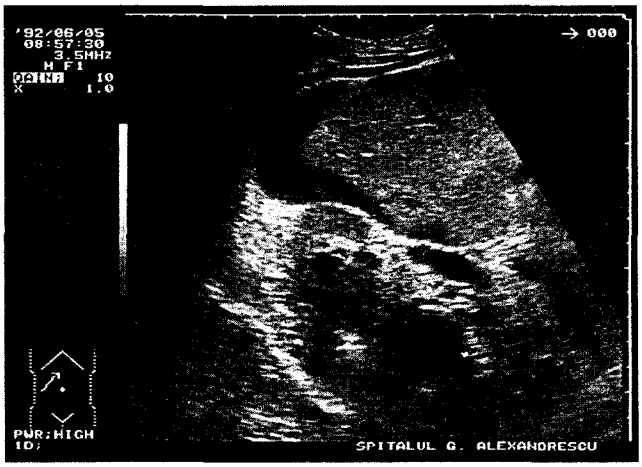


Fig. 11.2. Ecografie abdominală. Cantitate mică de ascită (zonă sonotransparentă interhepato-renal, comparată cu „cornul de lună").

în funcţie de densitatea specifică diferită a fiecărui ţesut. Apa este considerată a avea densitatea 0, iar aerul şi grăsimea au valori negative. Toate viscerele abdominale au densităţi diferite, mai mari decât 0. Există într-adevăr o suprapunere a diferitelor densităţi ale organelor parenchimatoase abdominale (de exemplu, pancreasul este uneori greu de distins de duoden numai pe criteriul diferenţelor de densitate). Dimensiunile mici ale paniculului adipos la copil îngreunează, de asemenea, delimitarea clară a diferitelor organe intraabdominale.

Lista indicaţiilor CT în patologia digestivă a copilului este în continuă diversificare, dar masele abdominale palpabile, a căror apartenenţă nu a putut fi stabilită ecografic, devin prima opţiune de diagnostic. Ne referim la posibilele leziuni chistice sau pseudochistice pancreatice, metastaze neoplazice, diferite stadii ale limfoamelor subdiafragmatice şi la icterul obstructiv. Abcesele profunde, ca şi traumatismele abdominale constituie indicaţii clinice în care CT îşi poate dovedi din plin valoarea diagnostică.

Metoda trebuie recomandată restrictiv la vârstele mici, când rezoluţia imaginilor abdominale este îngreunată de absenţa paniculului adipos. Se va ţine cont de gradul înalt de iradiere cu raze X la care este supus bolnavul şi de asemenea, de artefactele de mişcare care necesită o bună cooperare a copilului sau, la nevoie, sedarea acestuia.

Explorarea biochimică şi enzimatică a tubului digestiv şi a ficatului

Aceste metode de analiză au fost lăsate intenţionat la sfârşitul capitolului, pentru că cititorul este parţial familiarizat cu aceste examene din studiul medicinei interne, urmând să amintim numai examenele utile diagnosticului pediatric. Foarte multe vor fi reluate în capitolele care tratează diferite entităţi clinice.

Testul la D-xiloză este recomandat pentru demonstrarea malabsorbţiei, în special în cazurile asociate cu enteropatia la gluten. Principiul metodei constă în aceea că D-xiloza nu se întâlneşte în mod normal în dieta copilului şi, administrată oral, este absorbită activ la nivelul jejunului superior. Se poate cerceta eliminarea substanţei în urină în următoarele 5 ore de la administrare, dar cum recoltarea urinei este dificilă la copilul mic, se optează pentru o variantă adaptată sugarului sau antepreşcolarului. Se administrează oral 0,30 g/kg sau maximum 5 g de D-xiloză (sub formă de soluţie) şi apoi se dozează nivelul seric la o oră de la ingestie. Un nivel seric mai mic de 20 mg/100 ml pledează pentru diagnosticul de sindrom de malabsorbţie.

Testul sudorii constituie încă principala metodă de diagnostic a fibrozei chistice, afecţiune genetică aflată la originea unor diarei severe şi a unor stări de malnutriţie cu aport protein-caloric adecvat.

Principiul metodei constă în determinarea cantitativă a clorurilor din sudoare, deoarece, în fibroza chistică (FC), este demonstrată hiperelectrolitemia sudorală, consecinţa afectării genei care comandă transportul ionului de clor prin membrane (CFTR – *cystic fibrosis transmembranar regulator*).

Testul sudorii este un test fidel, specific şi pozitiv în 99% dintre cazuri.

Determinarea cantitativă a concentraţiei electrolitice a sudorii are la bază stimularea secreţiei sudorale prin diferite procedee; în sudoarea recoltată se determină cantitativ Cl^- şi Na^+ şi se exprimă în mEq/l.

Stimularea transpiraţiei se face farmacodinamic, folosind intoforeza cu pilocarpină pe faţa volară a antebraţului. Sudoarea se colectează pe hârtie de filtru, timp de 30 de minute după iontoforeză. Hârtia este spălată înainte cu apă bidistilată, se usucă la pupinel şi se cântăreşte cu balanţa analitică. După recoltarea sudorii, se recântăreşte şi cantitatea de sudoare se apreciază în mg. Se face o nouă „spălare" cu o cantitate cunoscută de apă bidistilată şi, din soluţia care rezultă, se determină cantitatea de Na^+ şi Cl^-, exprimată în mEq/l de sudoare. Se admit ca normale valorile de 43 mEq/l pentru Na^+ şi 30 mEq/l pentru Cl^-. Diagnosticul de FC este indubitabil dacă Cl^- este de 70 mEq/l sau peste.

Există şi aparate electronice de dozare a Cl^- şi Na^+ în sudoare, ce asigură dozarea electroliţilor prin recoltarea sudorii de pe piele, fără o stimulare prealabilă a secreţiei, utilizând un electrod selectiv pentru Na^+, piesa principală a acestui aparat. Principiul aparatului este acela de a transforma o mărime chimică (concentraţia Na^+) într-o mărime electrică (diferenţa de potenţial), care este decodificată şi afişată pe ecran, în mEq/l.

În afara problemelor de tehnica obţinerii concentraţiei electrolitice a sudorii sunt de discutat indicaţiile de efectuare a testului sudorii şi condiţiile fiziologice şi

patologice asociate cu hiperconcentraţia electrolitică a sudorii (vezi „Insuficienţa pancreatică exocrină – fibroza chistică").

VĂRSĂTURILE

Vărsătura este un act reflex, constând din expulzia forţată a conţinutului gastric prin gură, determinată de închiderea pilorului, relaxarea cardiei şi apariţia unor unde gastrice antiperistaltice. În timpul vărsăturii, se închid glota (pentru protejarea arborelui respirator de inhalarea de alimente) şi nazofaringele (pentru a împiedica regurgitaţia nazală). Cu toate acestea, învingerea „măsurilor de protecţie" este posibilă şi se soldează cu regurgitaţie nazală (mai puţin gravă) şi cu inhalare de alimente (cauză de penumopatii trenante la sugarii cu vărsături cronice). Această eventualitate se poate întâlni mai ales la copilul mic. Orice vărsătură este mediată de arcul reflex care include centrul bulbar al vărsăturii, iar vecinătatea anatomică a centrilor respirator, salivar şi cardiac explică interesarea acestor funcţii în timpul vărsăturii. Vărsătura are efect biologic protector pentru organism şi capătă o importantă valoare semiologică prin numărul cauzelor care o determină. Există nenumărate clasificări ale vărsăturilor în pediatrie, dar noi vom opta pentru cea care ni s-a părut de mai mare interes practic.

Vărsături acute

Debutul vărsăturilor acute este brusc, în plină sănătate aparentă. Dacă nu se intervine terapeutic prompt se ajunge uşor (mai ales la vârstele mici) la tulburări hidroelectrolitice şi acido-bazice.

Vărsături ocazionale

Sunt cele mai benigne vărsături, în general autolimitate şi fără consecinţe clinice catastrofale. Se pot întâlni la orice vârstă, dar mai ales la sugar. Sunt generate de greşeli în tehnica alimentaţiei, supraalimentaţie (mese prea dese, de volum inadecvat – prea mare), modificări calitative ale alimentelor (lapte vechi, fermentat), aerogastrie (sugarul mic).

Vărsături acute secundare

A. Cauze medicale. Majoritatea vărsăturilor grupate în această categorie sunt reflexe. Tractul gastrointestinal, în diferitele lui segmente, constituie o zonă reflexogenă recunoscută pentru declanşarea vărsăturilor. Aşa se explică vărsăturile din gastroenterita acută virală, vărsăturile „epidemice" din infecţia cu rotavirus (debut exploziv cu vărsături la fiecare 10-30 minute, urmate de diaree după 6-12 ore; simptomatologia se autolimitează după 24-48 ore), enterocolita acută bacteriană (infecţia cu *E. coli*, *Salmonella*, *Shigela*), enterocolită acută ulceronecrotică la nou născut (sindrom plurietiologic), purpura Henoch la copilul mare (chiar fără invaginaţie). Ileusul paralitic din toate bolile infecţioase grave ale sugarului se poate însoţi de vărsături, iar tranzitul intestinal absent generează dificile probleme de diagnostic diferenţial cu abdomenul acut chirurgical.

Stimulii generatori de vărsătură se pot situa în regiunea mucoasei oro- şi nazofaringiene sau în zona labirintică, explicând vărsăturile din otita medie, rinofaringo-adenoidita acută (se adaugă şi acţiunea mucusului înghiţit), din labirintita acută virală sau boala de vehicul.

Reflexul de vărsătură cu punct de plecare zona genito-urinară explică apariţia vărsăturilor în pielonefrita acută la sugar, în hidronefroză, colică renală.

Unele infoxicaţii medicamentoase, în care medicamentul acţionează central (centrul vărsăturii) sau prin iritaţia peretelui gastric, se întovărăşesc de vărsături acute. Dintre acestea, pot fi citate intoxicaţia cu alcaloizi digitalici, salicilaţi, miofilin.

Creşterea presiunii intracraniene prin procese acute cum sunt edemul cerebral acut toxiinfecţios din stările infecţioase grave ale sugarului, hemoragiile intracraniene la nou născutul traumatizat la naştere sau prin traumatisme de altă natură (accident de circulaţie, ruptură de anevrism cerebral), hematomul subdural (febră, convulsii, creşterea diametrului biparietal) reprezintă o cauză de vărsături „centrale" la copilul de orice vârstă.

O menţiune specială merită infecţiile sistemului nervos (meningita, encefalita) care recunosc o triadă simptomatică patognomonică (febră, convulsii, vărsături). Cu excepţia perioadei de nou născut, vărsăturile „pun semnătura" diagnosticului de meningită. Hipertensiunea arterială brutală, aşa cum se întâlneşte în glomerulonefrita acută poststreptococică, se însoţeşte uneori de edem cerebral şi de un sindrom neurologic, cunoscut clasic sub numele de pseudouremie eclamptică. Vărsăturile fac parte din tabloul clinic al acestui sindrom. Dezechilibrele metabolice majore (retenţie azotată acută, hiperhidratare, acidoză) sunt însoţite constant de vărsături.

B. Cauze chirurgicale. În acest grup se încadrează toate leziunile obstructive (ocluzie mecanică) ale tubului digestiv, dintre care cele cu substrat malformativ debutează extrem de precoce, în primele 24 de ore de viaţă sau chiar în sala de naşteri. Se cere ca, la constatarea unui volum de stază de peste 20 ml în stomacul nou născutului, la care se asociază polihidramios, să suspectăm, din primele ore de viaţă, posibilitatea unor malformaţii obstructive. Atrezia de ileon este cauza cea mai frecventă. Dacă leziunea obstructivă este sub ampula Vater, vărsăturile – instalate precoce – conţin bilă, aerul destinde enorm stomacul şi primele două segmente ale duodenului, [illegible]nsia

abdominală cuprinde numai regiunea superioară (epigastrul), iar radiologic atrage atenţia lipsa de aerare a jumătăţii inferioare a abdomenului. Atrezia duodenală se asociază mai frecvent cu sindromul Down. Imperforaţia anală devine zgomotoasă clinic la 24-36 ore de viaţă, când se instalează sindromul ocluziv. Examenul clinic a identificat însă, la aceşti bolnavi, o mică fosetă hiperpigmentată la nivelul orificiului anal („oarbă" sau care se termină „în fund de sac"). Destul de frecvent, există căi „accesorii" de eliminare a conţinutului intestinal, reprezentate de fistule recto-uretrale, recto-vaginale, recto-perineale. Ileusul meconial, ca semn precoce de fibroză chistică, debutează cu semne de ocluzie intestinală foarte precoce (24-36 de ore). În absenţa enzimelor pancreatice, meconiul este foarte dur. Radiologic, se evidenţiază imagini aerice „ca baloanele de săpun" la nivelul ileonului, cu absenţa transparenţei gazoaze la nivelul cadrului colic. Malrotaţia de intestin asociată cu volvulus de intestin subţire (mai frecvent în sindromul Ivemark) se poate complica cu infarct intestinal. Aspectul clinic este de sindrom de obstrucţie intestinală asociat cu vărsături bilioase. Uneori, se rezolvă „spontan" şi evoluează cu crize recurente de vărsături. Megacolonul aganglionar (boala Hirschprung) poate debuta la nou născut cu vărsături şi constipaţie rebelă. Cauzele chirurgicale de vărsături la orice vârstă includ şi vărsăturile reflexe (apendicita acută, peritonita acută, ulcer peptic perforat) sau ocluziile intestinale dobândite, dintre care invaginaţia intestinală şi hernia strangulată sunt cele mai banale. Duplicaţia intestinală poate realiza ocluzie intestinală parţială la orice vârstă, manifestată clinic uneori prin episoade recurente de vărsături asociate cu oprirea tranzitului. Corpul străin intra-intestinal (trichobezoar, sâmburi de fructe, ghem de ascarizi) constituie cauze rare de obstrucţii intestinale mecanice. Torsiunea de stomac şi mai ales torsiunea de testicul sunt boli chirurgicale însoţite de vărsături reflexe şi simptomatologie dureroasă abdominală, asupra căreia vom reveni.

Vărsături cronice

Din istoric reiese că bolnavul varsă de un timp variabil (zile, săptămâni, luni). Starea generală poate fi mai mult sau mai puţin influenţată, în funcţie de efectul vărsăturilor asupra echilibrului electrolitic, acido-bazic sau asupra curbei ponderale. În acest tip de vărsături se pot distinge cauze digestive şi extradigestive.

Cauze digestive

Stenoza hipertrofică de pilor se întâlneşte mai frecvent la băieţi, la primul născut, şi recunoaşte o ereditate multifactorială. Clinic, se caracterizează prin vărsături debutate în primele 7 săptămâni de viaţă, după un interval liber caracteristic. Vărsăturile sunt explozive (în jet), abundente, în forţă şi apar imediat sau la distanţă de prânzul precedent. Nu au niciodată conţinut biliar, asociază curbă ponderală plată sau descendentă (uneori sindrom acut de deshidratare), constipaţie. Apetitul este vorace, sugarul este agitat, înfometat, cu privire alertă. Palparea olivei pilorice este un semn clinic de excepţie. Diagnosticul de certitudine este radiologic; se obiectivează sindromul de hiperchinezie gastrică („lupta pilorică") şi canalul piloric alungit. Evidenţierea resturilor prânzului baritat în stomacul copilului, la 24 de ore de la efectuarea examenului, este considerată un semn aproape patognomonic pentru diagnostic. Subnutriţia bolnavului se rezolvă abia după intervenţia chirurgicală.

Refluxul gastroesofagian (RGE) este un sindrom amplu dezbătut în literatura pediatrică modernă. S-a convenit să fie diagnosticate astfel toate cazurile de disfuncţie a esofagului inferior, care permite întoarcerea conţinutului gastric în esofag. Această „incompetenţă" a cardiei se asociază frecvent cu vărsături, unele efectuate cu mare forţă, ceea ce creează confuzii cu entitatea precedentă. Trecerea de alimente din stomac în esofag fără legătură cu funcţionalitatea sfincterului esofagian este denumită în cărţile clasice achalazie. Literatura anglo-saxonă vorbeşte de hernie hiatală, denumind astfel stomacul parţial toracic. RGE însoţeşte toate cazurile de hernie hiatală. Sfincterul esofagian este un sfincter virtual; el există numai prin presiunea exercitată de muşchii esofagieni inferiori, zona respectivă având atributele unei baze mecanice. Unghiul dintre esofag şi stomac permite acestuia din urmă să exercite presiune asupra orificiului esofagian. Fiind situat parţial în abdomen, presiunea intraabdominală se opune şi ea refluxului. Dacă esofagul este mai scurt şi sfincterul esofagian se găseşte în întregime în cavitatea toracică (înconjurat de presiune negativă), în afara unor unde antiperistaltice, conţinutul gastric ajunge în totalitate în esofag, unde produce iritaţie chimică (prin conţinutul bogat în acid clorhidric) şi uneori aspiraţie (pneumopatii recurente). Frecvenţa RGE este 1/500 sugari, mai ales în primele 3 luni de viaţă. Este un fenomen comun la această vârstă şi distincţia dintre normal şi anormal este numai o problemă cantitativă (nu şi calitativă). Majoritatea cazurilor se manifestă clinic foarte precoce, de obicei în primele 6 săptămâni de viaţă şi, de regulă, simptomatologia se prelungeşte până la 18 luni (maturizarea sfincterului esofagian). 30% dintre copii au semne clinice până la vârsta de 4 ani, 50% fac pneumonii recurente şi 5% stricturi esofagiene. Simptomatologia clinică este dominată de vărsături postprandiale, uneori în jet, care se pot asocia sau nu cu tulburări de creştere, esofagită peptică (cauză de hematemeză la sugar). Copilul mai mare descrie o senzaţie de arsură retrosternală (pirozis). Orice copil

care tuşeşte exclusiv nocturn va fi suspectat de RGE, chiar dacă nu varsă (în timpul decubitului nocturn se realizează aspiraţie de lichid gastric).

Nu există nici un test doveditor că RGE ar fi cauză de pneumonie recurentă. Este însă dovedit că 40% dintre sugarii cu pneumonii trenante suferă de RGE. Moartea subită a sugarului poate avea aceeaşi cauză. Asocierea cu stenoza hipertrofică de pilor realizează sindromul Roviralta. Diagnosticul se poate susţine radiologic (fig. 11.3., 11.4.), după ce sugarul a înghiţit un biberon cu bariu (cu volum egal cu o masă) şi a prezentat mai mult de un episod de reflux gastro-esofagian. Se mai poate determina pH-ul esofagian. Valori ale pH-ului esofagian sub 4 demonstrează prezenţa acidului clorhidric din stomac în esofag. Explorarea radioizotopică a RGE se adaugă metodelor de diagnostic pozitiv.

Se acceptă astăzi că principalul mecanism responsabil de RGE la copil este *relaxarea tranzitorie a sfincterului esofagian inferior*. Aceasta survine independent de momentul deglutiţiei şi pare a fi declanşată de distensia gastrică postprandială, asociată sau nu cu aerogastrie. Tratamentul cu metilxantine creşte frecvenţa acestor episoade, xantinele stimulând secreţia gastrică acidă. Undele peristaltice esofagiene care nu exercită suficientă presiune asupra sfincterului esofagian inferior favorizează RGE şi, prin persistenta afectare a mucoasei esofagiene indusă de aciditatea gastrică, sunt responsabile de esofagite de reflux.

Tratamentul RGE este dificil, mai ales că familia este adesea înspăimântată de frecvenţa vărsăturilor şi mamele devin curând nevrozate. Cel mai popular medicament este cisaprid (0,2 mg/kg, administrat de 3-4 ori/zi dintr-o suspensie pediatrică uşor de dozat cu un dozator special, adecvat vârstei). Observaţia că cisaprid este la originea prelungirii intervalului QT pe ECG a făcut să fie mai puţin agreat, mai ales că au apărut lucrări care demonstrează că are acţiune modestă asupra RGE necomplicat. Se consideră că RGE complicat cu esofagită de reflux trebuie să fie tratat cu cimetidină, 10 mg/kg, de 3 ori pe zi sau ranitidină, asociată cu omeprazol 0,5 mg/kg/zi în doză unică (corespunzător dozei de adult de 20 mg/zi) timp de 6 săptămâni. Tratamentul adjuvant constă în creşterea consistenţei alimentelor, poziţie verticală după masă sau chiar în timpul somnului, Gaviscon (1-2 g/100 ml de ceai, de administrat în decursul unei zile). Sub acest tratament, supresia acidităţii gastrice, demonstrată prin monitorizarea pH-ului esofagian inferior, se înregistrează după 3-5 zile. Tratamentul cu ranitidină + omeprazol se

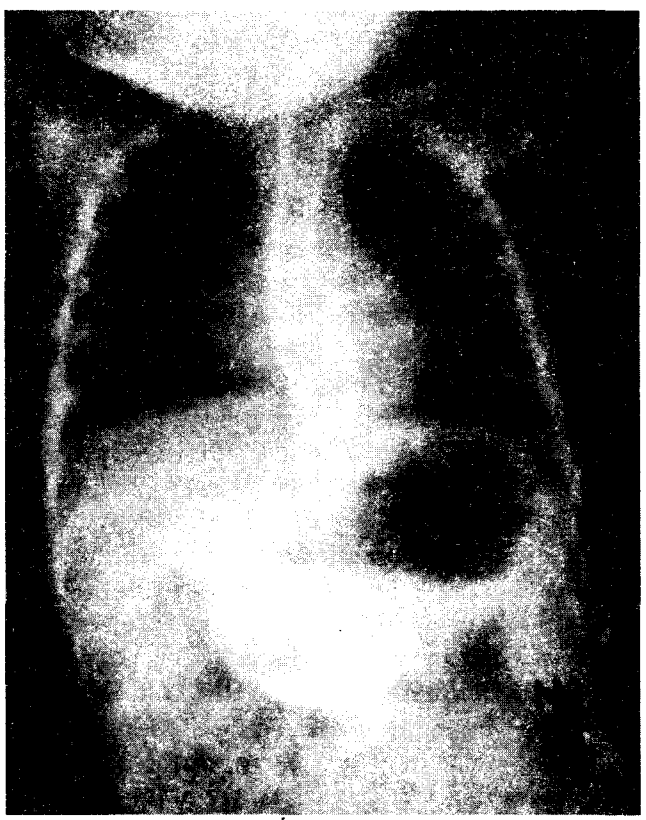


Fig. 11.3. Reflux gastroesofagian sever la nou născut cu vărsături cronice, obiectivat prin examen radiologic cu substanţă de contrast.

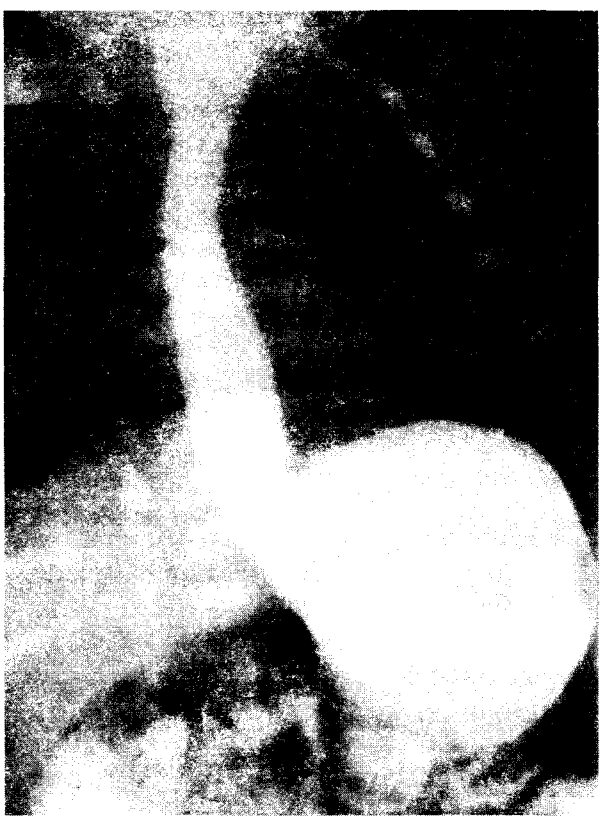


Fig. 11.4. Reflux gastroesofagian sever. Se observă regurgitarea substanţei de contrast din stomac în esofag şi ştergerea unghiului Hiss. Aspect radiologic (sugar de 5 luni cu vărsături cronice).

instituie în cazuri demonstrate de esofagită peptică, diagnostic susţinut clinic (vărsături în jet, agitaţie în timpul mesei sau imediat după masă, iritabilitate, refuzul alimentaţiei după primii 50 ml de lapte ingeraţi, curbă ponderală nesatisfăcătoare), precum şi pe criterii endoscopice şi histologice. RGE + esofagita peptică pot fi rezistente la terapia amintită şi atunci soluţia chirurgicală este salvatoare. Puţine cazuri ajung să fie operate, deoarece această scădere tranzitorie a tonusului sfincterului esofagian inferior se remite parţial spre luna a 4-a de viaţă. Unii sugari cu RGE vor continua să prezinte această simptomatologie toată viaţa, sub alte forme echivalente (pirozis etc.).

Cauze extradigestive

Cauze neurologice. Tumorile intracraniene, în special tumorile de linie mediană sau de ventricul IV, se pot însoţi de vărsături în jet, proiectate la distanţă, care apar în special dimineaţa. Acest diagnostic va fi invocat în orice tip de vărsături de cauză neprecizată şi va fi susţinut prin examen neurologic (semne de localizare) completat cu tomografie cerebrală, arteriografie. Migrena tipică se însoţeşte de vărsături care, o dată produse, duc la ameliorarea cefaleei. Elementul eredofamilial este covârşitor pentru susţinerea acestui diagnostic.

Boli metabolice. De obicei, copilul varsă de la naştere. Acest tip de vărsătură va fi suspicionat când examenul radiologic (digestiv şi renal) este normal.

Deficitul de 21-hidroxilază (hiperplazia cerebriformă de suprarenală, sindromul pierderii urinare de sare). Diagnosticul este dificil la băieţi, la care se produce virilizare (izosexuală) (fig. 11.5.). Fetele realizează pseudo-hermafroditism (fig.11.6. – A, B). Copilul varsă incoercibil, curând după naştere, asociind treptat anorexie şi diaree, ceea ce conduce la sindrom acut de deshidratare, foarte rezistent la dozele uzuale de electroliţi. Diagnosticul se susţine după demonstrarea pierderii urinare de Na (hipernatriurie) asociată cu eliminare crescută de 17-cetosteroizi şi pregnantriol. În sânge: hiponatremie, hipocloremie, hiperkaliemie şi hiperazotemie. Se datoreşte secreţiei scăzute de aldosteron asociată cu creşterea hormonilor androgeni.

Galactozemia, eredopatie metabolică transmisă autozomal recesiv; se datoreşte deficitului de uridiltransferază. Boala debutează din primele zile de viaţă (o dată cu alimentaţia lactată), cu anorexie, vărsături, diaree, icter, ciroză, cataractă, retard psihomotor. Biologic: glicemie scăzută, galactozemie crescută. În urină: hiperaminoacidurie, proteinurie, galactozurie.

Intoleranţa la fructoză, eredopatie metabolică transmisă recesiv sau neregulat-dominant; se datoreşte deficitului de aldolază. Boala debutează înainte de vârsta de 1 an, de obicei după introducerea zaharozei (fructozei) în alimentaţie, cu vărsături, anorexie, greţuri, accese de hipoglicemie, paloare, transpiraţii, tulburări de conştienţă, hepatomegalie. În urină se demonstrează proteinurie, hiperaminoacidurie şi fructozurie.

Intoleranţa congenitală la lactoză (vezi mai departe).

Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă (vezi mai departe).

Intoleranţa congenitală la gluten, tulburare de absorbţie intestinală datorată intoleranţei la o proteină vegetală din bobul de grâu (gluten). Boala este determinată multifactorial, simptomatologia clinică fiind dominată de diaree cronică şi steatoree, debutate la vârsta de 8-10 luni, dar copiii pot avea şi vărsături („Celiachia").

Intoxicaţia acută cu vitamina D: anorexie rebelă, poliurie, polidipsie, hipertensiune arterială, hipercalcemie şi hipercalciurie, vărsături.

Hipervitaminoza A: vărsături, hipertermie, bombarea fontanelei.

Insuficienţa renală cronică, prin multiplele dezechilibre metabolice pe care le realizează, poate fi cauză de vărsături cronice.

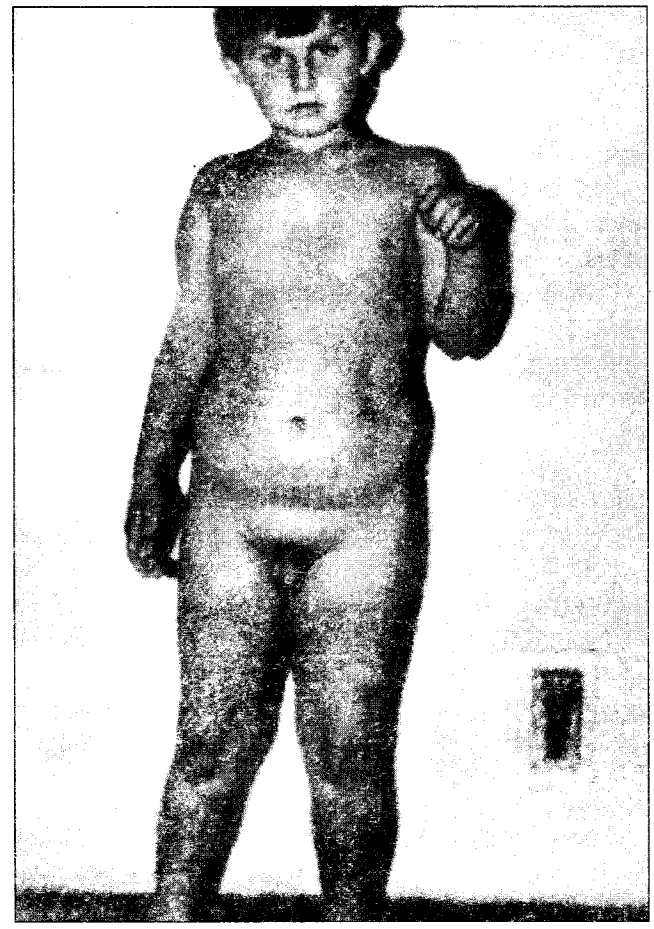


Fig. 11.5. Pseudopubertate precoce prin exces de hormoni androgeni la un băiat în vârstă de 6 ani, diagnosticat din perioada de nou născut cu deficit de 21-hidroxilază.

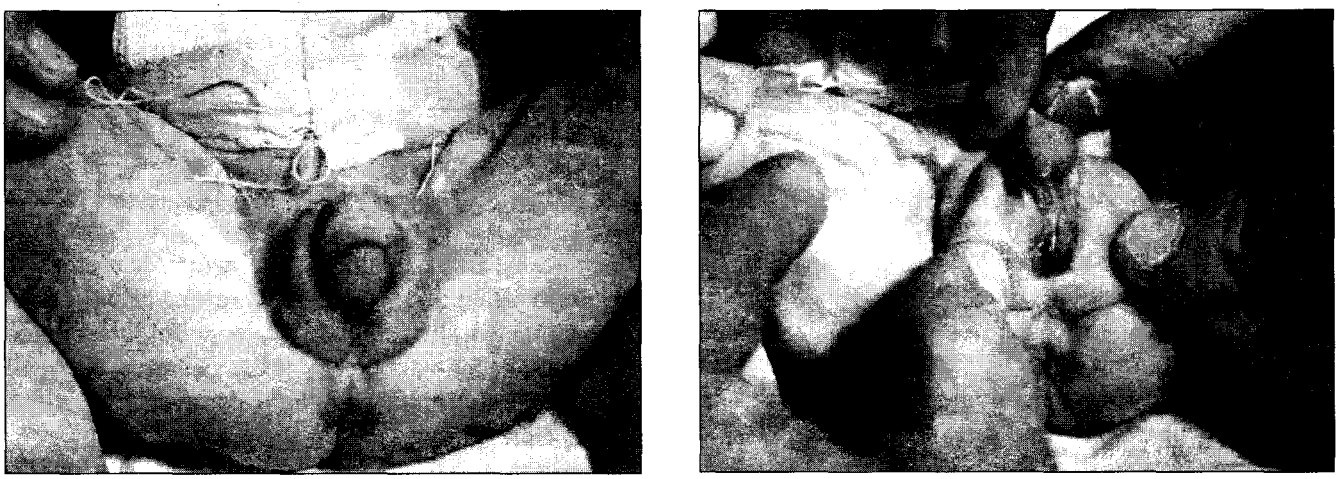


Fig. 11.6. **A şi B.** Deficit de 21-hidroxilază la un sugar cu vărsături cronice şi cariotip 46, XX. Se remarcă aspectul peniform al organului erectil, sub care este evidentă deschiderea vaginală. Ambiguitatea genitală este caracteristică (pseudohermafroditism feminin).

Vărsături psihogene Acestea apar la copii cu retard mental sau care provin dintr-un mediu familial deficitar şi conflictual, mai ales la fete. Pot avea caracter „protestatar" sau copilul le foloseşte pentru a atrage atenţia familiei asupra lui. Medicul are obligaţia de a exclude cauzele organice de vărsături atunci când stabileşte acest diagnostic. Subiecţii sunt labili emoţional, varsă pentru a lipsi de la şcoală (nu varsă în vacanţele şcolare), varsă la sugestie, varsă prin imitaţie şi oricum atunci când este observat şi poate fi compătimit. Este o „armă" folosită de obicei cu succes de către copiii cu anorexie psihogenă, utilizată atunci când sunt forţaţi să mănânce.

Vărsăturile ciclice constituie un sindrom de etiologie necunoscută, caracterizat prin episoade clinice stereotipe, autolimitate, care se repetă ciclic şi care constau din crize severe de greţuri şi vărsături care durează ore/zile, fără a avea un factor declanşator specific şi care sunt separate prin perioade de linişte, timp în care copilul este total asimptomatic. Deşi toţi autorii acceptă că este vorba despre o tulburare funcţională, aceste crize conduc la complicaţii organice care pot fi severe, în funcţie de durata episoadelor de vărsături şi care constau, de obicei, în deshidratare, sindrom Mallory-Weiss şi, uneori, secreţie inadecvată de hormon antidiuretic. Esofagita peptică poate apărea după un episod de crize succesive care numără, în unele cazuri, peste 80 de vărsături/zi. Aceste episoade dramatice de vărsături au impact asupra vieţii de familie, mai ales că survin în familii cu coloratură psihică particulară, de obicei în familii de intelectuali, mai în vârstă, cu copil unic, hiperprotejat, „un mic tiran al familiei". Părinţii devin obsedaţi de eventualitatea apariţiei următorului episod al cărui dramatism îl consideră insurmontabil. Prevalenţa vărsăturilor ciclice (care în pediatria clasică erau asociate termenului de „acetonemice", datorită frecvenţei cu care se asociază cu prezenţa acetonei în urină) este identică în populaţia infantilă cu cea a epilepsiei idiopatice sau a diabetului zaharat de tip I. Nici o relaţie patogenică nu a fost stabilită până acum între aceste entităţi, deşi ultimele date de literatură au tendinţa să includă sindromul vărsăturilor ciclice în sindromul migrenos la copil şi chiar este considerat o echivalenţă de migrenă, mai ales că medicamentele antimigrenoase (amitriptilină) par să aibă acţiune preventivă asupra episoadelor de vărsături ciclice.

Particularităţile temperamentale ale copiilor cu vărsături ciclice sunt superpozabile cu cele ale copiilor cu migrenă şi istoricul familial pozitiv pentru migrenă uşurează includerea cazului în acest sindrom. Se acceptă însă şi asocierea vărsăturilor ciclice cu situaţii non-migrenoase. Vârsta de debut este cea de preşcolar (2-5 ani). Debutul, aparent nelegat de infecţii respiratorii sau digestive, este brutal, cu vărsături care devin curând incoercibile, paloare, dureri abdominale, iritabilitate extremă şi negativism. Familia hiperprotectoare întârzie de obicei prezentarea la medic şi, când aceasta are loc, copilul are deja sindrom acut de deshidratare şi tulburări electrolitice, alcaloză, hipoglicemie, absenţa glicozuriei şi prezenţa corpilor cetonici în urină. Excluderea diabetului se face cu uşurinţă. Câteva gesturi terapeutice sunt esenţiale: internarea copilului pentru o perioadă scurtă şi scoaterea acestuia din cadrul familial, instalarea unei PEV pentru rehidratare parenterală, un antiemetic injectabil şi inducerea somnului, deoarece copilul este deja epuizat de multiplele vărsături şi de agitaţia membrilor familiei şi, în plus, pentru că s-a observat că în somnul indus copilul nu mai varsă. Atenţie la posibilele episoade de hipertensiune arterială, improbabilă la un copil deshidratat, dar care se explică printr-o formă clinică particulară, rară (4%), care asociază prezenţa vărsăturilor ciclice cu secreţie inadecvată de hormon antidiuretic şi corticotropină.

HEMATEMEZA

Hematemeza este o vărsătură care conţine sânge proaspăt sau digerat. Prin definiţie, sediul sângerării în hemoragia digestivă superioară se găseşte deasupra unghiului Treitz. Vărsătura care conţine sânge roşu indică un contact de scurtă durată al acestuia cu sucul gastric, sediul hemoragiei fiind situat deasupra cardiei sau producându-se o sângerare masivă şi rapidă din duoden. Vărsătura care conţine sânge ciocolatiu indică un contact suficient de lung al acestuia cu sucul gastric, care a permis transformarea hemoglobinei în clorhidrat de hematină, sub acţiunea acidului clorhidric. Cauzele hematemezei sunt diferite în funcţie de vârsta bolnavului.

Nou născutul varsă, de obicei, sânge matern înghiţit în timpul travaliului sau cu ocazia suptului (ragade mamelonare), dar poate sângera astfel şi în cadrul bolii hemoragice a nou născutului.

Sugarul. Esofagita sau ulcerul porţiunii inferioare a esofagului, post reflux gastroesofagian, constituie cauza cea mai frecventă de hematemeză la această vârstă. Cu o frecvenţă remarcabilă se întâlneşte hematemeza la sugarii cu sindrom Roviralta. Gastrita hemoragică însoţită de vărsătură în „zaţ de cafea" apare în stările infecţioase grave ale nou născutului şi sugarului (septicemii, meningite, meningoencefalite, colaps toxiinfecţios asociat sau nu cu fenomene de coagulare intravasculară diseminată).

Copilul mic şi şcolar. Cea mai frecventă cauză de vărsătură cu sânge este epistaxis-ul înghiţit, care apare mai frecvent în perioada de invazie a bolilor infecto-contagioase, dar şi în trombocitopenii. Sânge înghiţit (şi apoi vărsat) se întâlneşte postamigdalectomie sau în plăgile posttraumatice ale mucoasei bucale. Varicele esofagiene din hipertensiunea portală sunt cauza cea mai gravă la această vârstă şi se dezvoltă la 50% dintre bolnavii cu această suferinţă. Se obişnuieşte să se clasifice *hipertensiunea portală* în idiopatică (procesul patologic care a condus la obstrucţia venoasă portală a debutat antenatal sau perinatal) şi neidiopatică (obstrucţia portală este secundară cateterizării venei ombilicale). Splenomegalia aparent izolată este primul semn de boală, fiind urmată de hematemeză (care are loc în mod caracteristic între 1-7 ani) şi apoi de ascită. Funcţia hepatică este de regulă normală, iar ca semn constant de hipersplenism se citează trombocitopenia. Diagnosticul se precizează angiografic sau prin splenoportografie. În afară de ciroza hepatică prin infecţie cu virus hepatitic de tip B, o altă cauză mai rară de hipertensiune portală este fibroza hepatică congenitală. Boala se transmite autozomal recesiv şi se caracterizează printr-un proces extensiv de fibroză portală, care „strangulează" celulele hepatice rămase multă vreme indemne de orice leziune. Se asociază cu chist de coledoc, boala polichistică renală sau hepatică. Hipertensiunea portală constituie unul dintre riscurile majore ale bolii, iar hematemeza primul semn de prezentare la medic.

Ulcerul gastroduodenal (ulcerul peptic) poate determina hematemeză, chiar în absenţa unei simptomatologii digestive cronice anterioare. *Sindromul Zollinger-Ellison* evoluează la băieţi ca un ulcer gastric, cu simptomatologie atipică rebelă la tratament. Se datoreşte hipersecreţiei de gastrină cu originea într-o tumoră pancreatică cu celule non-beta. Hematemeza poate fi primul semn revelator al bolii.

Ulcerul gastric după aspirină (supradozajul produce hipoprotrombinemie şi trombocitopenie), ulcerul cortizonic, ulceraţiile gastrice după intoxicaţia cu aminofilină, acid boric, ingestia accidentală de substanţe corozive sau supradozaj de sulfat feros, sunt cauze citate de hematemeză. Cauze rare de hematemeză: chist enterogen, coagulare intravasculară diseminată, tirozinoza, boala Gaucher.

CONSTIPAŢIA (FUNCŢIONALĂ)

Constipaţia este definită ca eliminarea rară şi dificilă a scaunelor (mai rar decât la două zile). În alte accepţiuni, se declară constipaţie cronică eliminarea unui scaun la 3-15 zile, unii pacienţi asociind şi alte semne (fisuri şi edem perianal).

S-au raportat procente ridicate de copii cu constipaţie cronică, în special în rândul preşcolarilor (34-37%). Medicii de familie declară că 3-5% dintre prezentările pentru consultaţie au drept acuză principală constipaţia, în timp ce serviciile de gastroenterologie infantilă semnalează că 11% dintre cazuri se prezintă pentru constipaţie, procent surclasat doar de refluxul gastro-esofagian.

În acest subcapitol va fi abordată doar constipaţia funcţională. Sunt incriminate două categorii de cauze, şi anume cele psihogene (cele mai frecvente) şi tulburările primare de motilitate intestinală. Sunt autori care argumentează că tulburările psihice semnalate la aceşti copii sunt consecinţa şi nu cauza constipaţiei.

Constipaţia neliniştеşte familia, care o etichetează ca având acelaşi grad de gravitate ca şi lipsa micţiunilor mai mult de 24 ore. De obicei, părinţii acestor copii, ei înşişi suferind de constipaţie cronică, sunt anxioşi, hiperprotectori, şi acordă o atenţie exagerată acestui „eveniment". Pierderea unor cantităţi mici de scaun (murdărirea chiloţilor, „soiling"), conduce la conflicte deschise între părinţi şi copii, mai ales dacă se asociază şi encopresis.

Fiziopatologie. Alimentele ingerate ajung în cec după 3-4 ore şi necesită un număr dublu de ore pentru a ajunge în rect. Colonul dispune de două tipuri de mişcări:

a) mişcări segmentare, tonice, care nu au rolul de a propaga bolul fecal ci numai de a amesteca conţinutul acestuia;

b) mişcări de contracţie, foarte puternice, de mare forţă şi amplitudine, care împing conţinutul intestinal spre rect (propulsie).

Motilitatea colonului creşte brusc în timpul ingestiei de alimente (reflex gastrocolic). Distensia peretelui rectal de către bolul fecal conduce la contracţia reflexă a rectului, cu relaxarea sfincterului anal intern şi împingerea bolului fecal în canalul anal. Zona de tranziţie între derm şi anus percepe senzaţia bolului fecal şi urmează defecaţia sau, din contră, amânarea ei, prin contracţia voluntară a sfincterului anal extern şi a muşchilor pubo-rectali. Dacă defecarea a fost amânată, de obicei datorită unor factori restrictivi de natură social-educaţională, bolul fecal este reţinut, cu preţul dilatării porţiunii supraiacente, rectul.

Manipularea voluntară şi conştientă a celor trei grupe de muşchi (cei citaţi anterior plus „presa muşchilor abdominali") se educă şi controlul voluntar al eliminării scaunului se instalează între 1-2 ani, dacă măsurile educaţionale au fost ferme.

Etiologie. Prima cauză de constipaţie la copil pare a fi decizia acestuia de a amâna defecarea, după o experienţă „nefericită", care a avut ca efect evacuarea unui scaun foarte dur, care i-a provocat senzaţie de disconfort, eventual durere sau chiar mici rupturi la nivelul mucoasei anale (din cauza presiunii exercitate de bolul fecal voluminos şi dur). De obicei, aceşti copii au motilitatea colonică absolut normală, iar constipaţia este funcţională. Cu timpul, rectul devine atât de dilatat (prin retenţie voluntară, succesivă a scaunelor), încât este incapabil să genereze o contracţie suficient de puternică şi o presiune destul de mare, care să depăşească presiunea sfincterului anal intern. Iniţial, decizia de a ignora semnalul de defecaţie este conştientă, dar ulterior devine automată şi se instalează un cerc vicios.

Relativ recent, s-a dovedit că 6% dintre copiii cu intoleranţă bine documentată la proteinele laptelui de vacă suferă de constipaţie, greu de tratat prin metodele tradiţionale. În aceste cazuri, excluderea laptelui de vacă din alimentaţie a condus la normalizarea tranzitului colonic. Constipaţia rebelă ar putea fi singura manifestare a intoleranţei la proteinele laptelui de vacă. S-a dovedit că îndepărtarea laptelui de vacă din alimentaţie conduce şi la normalizarea markerilor imunologici care susţineau acest diagnostic.

În sfârşit, este acceptată ca posibilă o lentoare primordială a contracţiilor intestinului gros, etichetată ca tulburare primară de motilitate colonică, care ar putea răspunde favorabil la acţiunea medicamentelor prochinetice.

Dacă există suficiente argumente pentru natura funcţională a constipaţiei, de obicei nu se recomandă examene de laborator suplimentare. Acestea devin necesare atunci când medicaţia de primă intenţie nu dă rezultatele scontate şi sunt invocate posibila tulburare primară a motilităţii colonice sau alte cauze organice (ex. megacolonul congenital idiopatic, boala Hirschprung). În ţara noastră, în aceste cazuri se recomandă irigografie (după un screening ecografic menit să excludă o masă tumorală intraluminlă sau în pelvis, cum ar fi teratomul sacrococcigian), dar există şi metode mai sofisticate de evaluare, cum ar fi timpul de tranzit gastrointestinal, manometria anorectală, demonstrarea eventualei alergii la proteinele laptelui de vacă (metode imunologice, IgE specific, teste cutanate etc.).

O categorie specială de copii cu constipaţie funcţională este reprezentată de cei cu forme grave de paralizie cerebrală şi retard mental sever, care primesc de obicei doze generoase de medicamente anticonvulsivante şi sedative, care au concomitent disfuncţii ale coordonării faringiene şi deci tulburări de deglutiţie, motiv pentru care sunt hrăniţi doar cu alimente semisolide, sărace în fibre. Absenţa fibrelor vegetale din alimentaţia acestor copii este considerată cauza principală a constipaţiei lor. În anii '70 s-a afirmat că există o relaţie directă între volumul scaunelor şi cantitatea de fibre vegetele din alimentaţie. Cu cât alimentaţia este mai „rafinată", cu cât constipaţia este mai probabilă. Copiii cu encefalopatie cronică severă nu conştientizează actul defecării şi, din cauza imobilizării, a paraliziei motorii a muşchilor abdominali şi perineali, la care se asociază disrupţia modulării neuronale a motilităţii colonice, devin sever constipaţi. Absenţa fibrelor vegetale din alimentaţie, generată de tulburările severe de deglutiţie, este un factor asociat care scade activitatea propulsivă a colonului.

Fibrele accelerează tranzitul colonic şi reduc absorbţia lichidelor la acest nivel. Fermentarea fibrelor eliberează gaze, care ajută şi ele la propulsarea conţinutului colonului. Cele mai bogate în fibre sunt legumele şi fructele. Există dispute în literatură legate de absenţa fibrelor solubile din structura formulelor de lapte pentru sugar şi dacă ele ar trebui introduse, cunoscându-se rolul pe care îl au în modularea tranzitului intestinal. Aşa se explică o parte din stările de constipaţie şi din colicile intestinale la sugarul mic alimentat cu lapte de femeie sau cu formule clasice, provenite din laptele de vacă. Există reţete noi (Conformil, Milupa) care sunt concepute pentru sugarul cu colici şi care conţin fibre solubile în compoziţie.

Tratament. Constipaţia funcţională este o situaţie clinică benignă, de obicei tranzitorie, dar dificil de tratat, mai ales din cauza suprapunerii unor factori psihosociali, greu de influenţat. Aşa cum am amintit, profilul psihologic al pacientului constipat şi al familiei acestuia au un pattern special.

Educarea sfincterului anal şi acordarea zilnică a unui interval de timp special pentru utilizarea oliţei nu vor fi pierdute din vedere.

Prima măsură terapeutică la care se recurge de obicei este aceea de a îmbogăţi regimul alimentar cu fibre vegetale, piureuri de fructe şi legume proaspete. Rămân valabile autorizarea administrării unor dulciuri concentrate dimineaţa pe nemâncate (o linguriţă de miere sau de dulceaţă de prune!), folosirea pâinii integrale, a legumelor cu conţinut crescut în fibre (conopidă, praz, varză).

A doua măsură terapeutică utilizată curent este reprezentată de laxativele uşoare, cu precizarea că acestea nu sunt autorizate oficial sub vârsta de 2 ani, în afara unor indicaţii speciale, când pot fi administrate, dacă medicul pediatru admite. Unul dintre acestea este produsul Duphalac (Solvay Pharma) alcătuit din lactuloză. Sub acţiunea florei intestinale, lactuloza este descompusă în acizi organici cu greutate mică, care favorizează peristaltismul intestinal şi asigură formarea unui scaun moale. Se poate da şi la sugari (o linguriţă pe zi) şi răspunsul clinic se aşteaptă după 24-48 ore. O altă alternativă este reprezentată de Debridat (Parke-Davis), alcătuit din maleat de trimebutină, un reglator al motricităţii digestive care acţionează asupra sistemului enkefalinergic gastro-intestinal. Acţionând ca antagonist enkefalinergic la nivelul receptorilor excitatori şi inhibitori, exercită acţiune stimulatoare în caz de hipomotilitate intestinală şi spasmolitică în caz de hipermotilitate, restabilind funcţia la nivel fiziologic. Doza pediatrică din siropul pentru copii este de 1 ml/kg/zi, în 2-3 prize. Poate fi administrat şi la sugarul de orice vârstă, căruia îi este recomandat de obicei pentru combaterea colicilor. Dintre efectele adverse, se citează foarte rar erupţiile cutanate.

Frica de defecare dureroasă, primum movens în declanşarea constipaţiei funcţionale, poate fi învinsă prin metode de înmuiere a scaunelor (ulei mineral) şi evitarea, pe cât posibil, a manipulării regiunii anale (clisme, supozitoare); se acceptă că, uneori, „decompactarea" cu o clismă blândă cu ser fiziologic călduţ este folositoare în constipaţia rebelă, dar nu trebuie să devină o obişnuinţă.

Chiar dacă familia este compliantă la aceste recomandări, există un subgrup de pacienţi care rămân refractari la aceste măsuri şi continuă să solicite serviciile medicale. În aceste cazuri sunt plauzibile (şi uneori demonstrabile) tulburările primare de motilitate intestinală. Aceste cazuri devin candidate pentru medicamente de a doua intenţie, între care se citează cisaprid, pentru acţiunea prokinetică a substanţei, cu rol pozitiv asupra propulsiei spre colon, stimulând receptorii pentru serotonină şi eliberând acetilcholină în plexurile mienterice. Doza curentă este de 0,2 mg/kg, care se poate repeta de 3 ori pe zi. Medicamentul este condiţionat ca sirop pentru vârstele mici (1 mg/ml) sau ca tablete de 10 mg. Efectele terapeutice în constipaţie se pot aştepta după 5-8 săptămâni, iar dacă rezultatele nu sunt cele scontate, se poate creşte doza la 0,3 mg/kg. Deoarece medicamentul este reputat a creşte durata intervalului QT pe ECG, o minimă evaluare înainte de începerea tratamentului este prudentă. Pentru cazurile în care se suspectează intoleranţă la proteinele laptelui de vacă, unii autori raportează rezultate remarcabile cu produse de lapte de soia, preparate hipoalergenice sau formule elementale, care conţin hidrolizate de proteine.

Rezultate favorabile pot fi aşteptate la 2-6 zile de la introducerea acestui regim. Utilizând toate aceste mijloace terapeutice, se poate spera la ameliorarea constipaţiei; studii prospective au dovedit că, după 7 ani, 6% dintre copii nu mai aveau nici o suferinţă, 34% beneficiau încă de tratament intermitent cu laxative uşoare şi 2% nu se ameliorară.

SÂNGERAREA RECTALĂ

Eliminarea prin scaun de sânge proaspăt (rectoragia) sau de sânge digerat (melena) este un semn al unor suferinţe potenţial grave ale bolnavului. În principiu, sediul hemoragiei digestive (joase) se află sub ligamentul Treitz (orice hemoragie situată deasupra acestui nivel se exteriorizează clinic întâi prin hematemeză şi abia apoi prin sângerare rectală). Toate cauzele citate de hematemeză pot fi urmate de melenă. Sângele se elimină în stare proaspătă sau digerat, în funcţie de sediul hemoragiei şi viteza tranzitului intestinal. *Melena* este caracteristică sângerărilor situate deasupra valvulei ileocecale, în timp ce *rectoragia* îşi află sediul distal de acest nivel. Etiologia sângerării rectale este diferită, în funcţie de vârsta bolnavului, cu excepţia cauzelor comune oricărei vârste.

Nou născutul prezintă melenă ca expresie a sindromului hemoragic al nou născutului (cea mai comună manifestare clinică) sau pentru că a înghiţit sânge de la mama sa în timpul delivrenţei. Prezenţa de sânge în scaunul unui nou născut cu stare gravă poate semnifica tromboza de arteră mezenterică, perforaţia de intestin sau enterocolita ulceronecrotică. Mult mai rar, sângerarea se datorează stenozei hipertrofice de pilor sau ulcerului peptic.

Sugarul. Cele mai temute cauze de sângerare rectală la această vârstă sunt hernia strangulată şi invaginaţia intestinală, sindroame cu sancţiune chirurgicală care se exteriorizează clinic prin dureri abdominale violente, care alertează de obicei familia (sau medicul) înaintea apariţiei sângerării digestive, semn clinic revelator, dar relativ tardiv. Aceleaşi remarci pot fi făcute pentru gangrena intestinală secundară volvulusului intestinal. Enterocolita acută dizenteriformă asociază debut acut cu febră, scaune diareice cu mucus, puroi şi sânge, convulsii. Coproculturile sunt pozitive sau nu pentru *Shigella*; examenul coproparazitologic evidenţiază uneori infestare masivă cu *Giardia lamblia*. Alergia la

proteinele laptelui de vacă se manifestă obişnuit prin hemoragii oculte cu anemie feriprivă secundară. Diatezele hemoragice, trombocitopeniile de orice cauză, inclusiv sindromul hemolitic uremic sau coagularea intravasculară diseminată şi sindromul Wiskott-Aldrich se pot manifesta prin sângerare rectală. Cele mai banale şi benigne cauze sunt leziunile anale provocate de termometru sau fisurile anale condiţionate de constipaţie. Diagnosticul se susţine fără dificultate, defecarea este foarte dureroasă, scaunul este dur, bine format şi acoperit de sânge proaspăt.

Preşcolar şi copil mare. În afară de fisura anală, care continuă să fie o importantă cauză de sângerare rectală, se citează polipii rectosigmoidieni, leziuni inflamatorii benigne ale intestinului, având incidenţă maximă între 2-6 ani; sunt asimptomatici sau se exteriorizează clinic prin sânge proaspăt în scaun. Uneori, proemină în jurul orificiului anal după defecaţie, situaţie favorizată de prolapsul de mucoasă rectală; sunt necesare tactul rectal şi rectoscopia pentru a-i vizualiza. Nu vor fi confundaţi cu alte două entităţi cu prognostic mai sever, şi anume sindromul Peutz-Jeghers (asociază lentiginoza peribucală patognomonică) şi sindromul Gardner (polipoza adenomatoasă familială a colonului). Mult mai rar, teleangiectazia intestinală multiplă (asociată uneori cu sindromul Turner) şi hemangiomul peretelui intestinal sunt cauze de sângerare rectală. Ulcerul sângerând al diverticulului Meckel determină, în special la copilul preşcolar, o sângerare rectală care poate fi masivă şi asimptomatică. Diagnosticul se stabileşte numai prin laparatomie, iar asocierea dintre diverticul Meckel şi sindromul Turner a fost deja raportată. Purpura reumatoidă Schönlein-Henoch, uşor de diagnosticat în prezenţa erupţiei purpurice patognomonice, poate fi cauză de sângerare rectală chiar în absenţa invaginaţiei intestinale cu care se poate complica. Ca şi la sugari, trombocitopeniile asociate sau nu cu epistaxis pot explica melena unor bolnavi. Rectocolita ulcerohemoragică şi boala Crohn sunt cauze posibile de sângerare rectală la copilul mai mare. Unele parazitoze, cum ar fi trichocefaloza şi ankilostomiaza, sunt cauze de sângerare rectală, eventual ocultă.

DURERILE ABDOMINALE RECURENTE

Durerea abdominală recurentă este durerea abdominală suficient de intensă încât să afecteze activitatea copilului şi constă în apariţia a trei sau mai multe episoade dureroase într-un interval de 3 luni.

Durerea abdominală este unul dintre cele mai obişnuite simptome la copil, dar uneori creează probleme de diagnostic, deoarece etiologia este foarte diversă.

Au fost descrise mai multe mecanisme în patogenia durerii abdominale:

- spasm al musculaturii netede a organelor abdominale;
- distensia organelor cavitare sau a capsulei organelor parenchimatoase;
- leziuni inflamatorii care probabil coboară pragul durerii (nefiind încă lămurit prin ce mecanism produc durere);
- compresia şi deplasarea unor organe abdominale;
- ischemia viscerală, prin eliberarea unor metaboliţi tisulari în apropierea terminaţiilor nervoase.

Durerea abdominală spontană sau provocată este percepută în funcţie de intensitate, pe de o parte, dar şi de nivelul de cunoştinţe, de capacitatea de a face comparaţii, de pragul sensibilităţii la durere al bolnavului respectiv, pe de altă parte.

Anamneza este etapa iniţială în stabilirea diagnosticului. Trebuie să precizeze:

1. ***Vârsta copilului şi vârsta apariţiei durerilor;***
2. ***Caracterele durerii:***
   - frecvenţa;
   - sediul: copilul mare poate indica cu precizie topografia – dureri epigastrice transfixiante în ulcer, subcostale cu iradiere subscapulară dreaptă în afecţiunile biliare, lombare cu iradiere descendentă în colica renală;
   - la copilul mic, indicaţiile topografice sunt înşelătoare (indică aproape întotdeauna regiunea periombilicală);
   - durată şi intensitate: pot fi dureri permanente de intensitate medie, pot avea caracter colicativ sau pot fi de intensitate medie cu durată scurtă; uneori se remarcă un maximum de intensitate diurn sau nocturn;
   - ritmate sau nu de mese; uneori se ameliorează după ingestia de alimente sau emisia de scaun ori gaze.
3. ***Semne şi simptome asociate***:
   a. Digestive:
   - vărsături (caracteristici, frecvenţă, corelaţia cu durerea, asociere eventuală cu anorexia) în afecţiunile gastroduodenale;
   - diaree (ex. boala celiacă, boala inflamatorie a intestinului);
   - constipaţie (ex. boala Hirschprung);
   - hemoragii intestinale (boala ulceroasă, polipi intestinali);
   - evidenţierea unei mase abdominale palpabile de origine renală (tumoră renală, hidronefroză); hepatobiliară (chist de coledoc, tumoră hepatică), splenică, intestinală, mezenterică.

   b. Extradigestive:
   - urinare: disurie, polachiurie, enurezis, orientând diagnosticul spre o infecţie urinară;
   - masă pelvină sugerând o tumoră ovariană sau hematocolpos;
   - neurologice: semne clinice de hipertensiune intracraniană, crize epileptice;

- probleme psihologice: tulburarea relaţiei mamă-copil sau părinţi-copii, depresie mascată.

Examenul clinic general trebuie să fie complex. Examenul abdominal poate evidenţia o cicatrice postoperatorie, meteorism abdominal, uneori unde peristaltice vizibile. Palparea poate evidenţia hepatomegalie, splenomegalie sau o formaţiune tumorală. Se efectuează sistematic tuşeul rectal şi se palpează orificiile herniare, conţinutul scrotal şi regiunea lombară.

Negativitatea examenului clinic şi a semnelor asociate evocă în primul rând o cauză funcţională a durerilor abdominale.

Examenele complementare vor fi indicate în funcţie de contextul clinic. Când copilul prezintă manifestări funcţionale sunt suficiente câteva investigaţii: hemoleucogramă, examen de urină, examen coproparazitologic, VSH, urmate de efectuarea unui test terapeutic (normalizarea ambianţei psihologice, adaptarea aportului alimentar, reglarea tranzitului intestinal).

În situaţia în care contextul clinic iniţial sugerează o cauză organică, examenele paraclinice vor fi alese în funcţie de diagnosticul clinic prezumtiv. Ecografia are o contribuţie preţioasă în stabilirea diagnosticului etiologic.

Etiologia durerilor abdominale recidivante

Dureri abdominale recurente de cauză digestivă

Ulcerul gastro-duodenal este o afecţiune rară la copil. De obicei este duodenal, mai rar gastric, şi apare la copiii proveniţi din familii cu istoric de boală ulceroasă. Se constată dureri recurente epigastrice, uneori – la copilul mai mic – periombilicale sau imposibil de localizat. Periodicitatea orară este mai puţin evidentă decât la adult şi durerea poate fi ameliorată prin administrarea de lapte sau de alte alimente, dar adesea devine mai intensă după masă. În anumite cazuri, durerile fiind atipice, diagnosticul este stabilit abia după apariţia unei complicaţii grave: hematemeză, perforaţie sau stenoză.

Apendicita cronică este nejustificat de frecvent incriminată drept cauză a durerilor abdominale, deoarece simptomatologia se menţine şi după apendicectomie, iar intraoperator se constată leziuni inflamatorii numai la o parte dintre bolnavi. Tot în cadrul patologiei chirurgicale trebuie avute în vedere stenoza incompletă, volvulusul intermitent, complicaţiile generate de brida mezenterică. Dacă există o intervenţie abdominală anterioară, cea mai mică suspiciune de diagnostic impune efectuarea examenului radiologic.

Tumorile abdominale maligne sunt rare, de obicei fiind limfoame non-hodgkiniene. Mai frecvent au localizare ileocolică şi generează dureri abdominale de intensitate medie, ce pot deveni colicative, sugerând apendicita.

Durerile abdominale pot fi asociate cu diaree cronică. Dacă diareea este intermitentă sau alternează cu constipaţia, cadrul colic este sensibil şi durerile abdominale se ameliorează după emisia de scaun şi gaze, diagnosticul trebuie să se orienteze spre colon iritabil.

Durerile abdominale care se însoţesc de alterarea stării generale (scădere în greutate, febră), diaree, simptome extradigestive (articulare, cutanate, oculare), fisuri anale, semne biologice de inflamaţie impun efectuarea unui examen radiologic al intestinului terminal şi colonului, precum şi un examen endoscopic, investigaţii care permit stabilirea diagnosticului de boală Crohn. Dacă la acest tablou se asociază rectoragii frecvente, devin necesare irigografia şi rectoscopia, ce oferă argumente pentru diagnosticul de rectocolită ulcerohemoragică. Când afectarea ileonului terminal este evidentă, trebuie luate în discuţie şi tuberculoza intestinală, ileita inflamatorie nespecifică, cu prognostic bun sau ileita infecţioasă (*Yersinia enterocolytica*).

Megacolonul congenital aganglionar sau ***boala Hirschprung*** se datoreşte absenţei celulelor ganglionare ale plexurilor Auerbach şi Meissner şi se caracterizează prin constipaţie cronică, mărirea de volum a abdomenului şi peristaltism exagerat, vizibil. Clisma baritată si biopsia rectală sunt utile în tranşarea diagnosticului.

Parazitozele intestinale (ascaridiaza, teniaza, giardiaza) pot fi, de asemenea, cauză de dureri abdominale recurente.

Cauze hepatobiliare:

- litiaza biliară determină dureri în hipocondrul drept, greaţă, vărsături, pusee icterice. Radiografia abdominală simplă evidenţiază calculi în vezica biliară, canalul cistic sau coledoc. Ecografia confirmă diagnosticul. Apare mai ales ca o complicaţie în anemiile hemolitice cronice, fibroza chistică, boala Wilson;
- chistul de coledoc se caracterizează prin durere, icter şi palparea unei formaţiuni tumorale în hipocondrul drept, uşor de identificat ecografic;
- tumori hepatice.

Cauze pancreatice:

- pancreatita cronică (recidivantă) în care apar dureri epigastrice şi în hipocondrul stâng;
- fibroza congenitală a sfincterului Oddi;
- pseudochistul de pancreas trebuie suspectat dacă există un traumatism abdominal în antecedente; este necesar să se dozeze amilazemia şi să se efectueze un examen ecotomografic al pancreasului.

Dureri abdominale recurente de cauză extradigestivă

Cauze renourinare:
- *infecţiile urinare recidivante* sunt sugerate de dureri abdominale recidivante asociate cu disurie, polachiurie, pusee febrile inexplicabile. Examenul de urină şi urocultura sunt indispensabile pentru diagnostic;
- *obstrucţia tractului urinar cu hidronefroză* poate determina durere abdominală recurentă localizată în abdomenul inferior sau în flancuri. Pentru a se depista uropatia malformativă, se efectuează urografie, cistografie micţională, ecografie;
- *litiaza renourinară* este considerată rară. Ea poate fi diagnosticată ecografic sau urografic;
- *tumori renale*.

Cauze genitale:
- *chistul ovarian* creează probleme de diagnostic dacă e afectat ovarul drept, datorită confuziei cu apendicita acută;
- *hematocolposul* este consecinţa unei anomalii congenitale – imperforaţia himenală ce determină acumularea intrauterină a sângelui menstrual. Apar dureri abdominale recidivante, ritmate ciclic, şi se constituie lent o tumoră hipogastrică;
- *dismenoreea* se manifestă clinic prin dureri abdominale colicative, dureri lombare şi simptome generale (greaţă, vărsături) care preced sau sunt concomitente cu menstruaţia.

Cauze metabolice:
- *tetania* – durerile abdominale sunt însoţite de contracturi ale musculaturii striate, semne de hiperexcitabilitate neuromusculară, vărsături, paloare, asociate cu anomalii biologice şi ECG cu semne de hipocalcemie;
- *acidoza diabetică* se caracterizează prin hiperglicemie, glicozurie, acidoză metabolică, cetonurie, sindrom de deshidratare, poliurie, iar durerile abdominale care o însoţesc pot deveni foarte intense, mimând abdomenul acut;
- *hiperlipemia idiopatică familială tip I* cu transmitere autozomal recesivă se datorează deficitului congenital de beta-lipoproteinlipază (*clearing factor*) şi se manifestă clinic prin dureri abdominale, vărsături, hepatosplenomegalie, xantoame cutanate, iar biochimic prin hiperlipemie cu creştere marcată a trigliceridelor. Afecţiunea este foarte rară şi apare în context familial;
- *porfiria* este o tulburare a metabolismului hemului, caracterizată prin dureri abdominale difuze, colicative, vărsături, constipaţie, leziuni cutanate sugestive, manifestări neurologice, urini colorate în roşu;
- *hipoglicemia* se poate asocia cu dureri abdominale.

Cauze hematologice:
- *drepanocitoza* este o anemie hemolitică corpusculară, caracterizată prin sinteza de hemoglobină patologică S, ce determină transformarea falciformă a hematiilor, având drept consecinţă apariţia trombozelor vasculare. Se constituie microinfarcte mezenterice, intestinale, splenice, cu dureri abdominale intense, uneori febră, stare de şoc. Boala nu a mai fost descrisă în formă homozigotă în ţara noastră şi poate fi întâlnită la populaţia emigrată, de origine africană sau mediteraneeană.

Cauze neurologice:
- *epilepsia abdominală* este suspectă atunci când durerile abdominale colicative cu localizare periombilicală sau epigastrică au debut brusc, durează câteva minute, sunt însoţite de tulburări de conştienţă şi urmate de somnolenţă postcritică. Este necesară electroencefalograma, ce evidenţiază modificări sugestive.

Alte cauze:
- *bolile de colagen* – în cadrul simptomatologiei lor polimorfe, au şi dureri abdominale, uneori violente, mimând abdomenul acut. Se pare că acestea se datoresc vasculitei şi tulburărilor de irigaţie a tubului digestiv;
- *intoxicaţia cu plumb* se poate manifesta clinic prin dureri abdominale cu caracter repetitiv; pentru precizarea diagnosticului se dozează plumburia şi plumbemia.

Dureri abdominale recurente de cauză psihogenă

Sunt mai frecvente decât durerile abdominale de cauză organică digestivă sau extradigestivă (durerile de cauză organică reprezintă numai 10%). Incidenţa maximă se înregistrează la copiii în vârstă de 5-10 ani. Apar dureri abdominale difuze sau care îşi schimbă sediul, au iradiere bizară, sunt legate de situaţii stresante, nu trezesc copilul din somn.

Examenul clinic nu relevă nimic patologic, abdomenul nu este sensibil la palpare. Aceşti copii prezintă tulburări ce reflectă labilitatea exagerată a sistemului nervos vegetativ: paloare, transpiraţii reci, cefalee, greaţă, tremurături ale extremităţilor. Au tulburări de comportament, sunt agresivi sau timizi, sunt anxioşi, au somn agitat.

Anamneza trebuie să fie completă, efectuată cu multă răbdare şi pricepere pentru a înţelege care a fost situaţia conflictuală ce a declanşat durerile abdominale. Astfel, au fost remarcate diverse situaţii stresante: divorţul părinţilor, moartea unei rude, teama de propria sa moarte, boli în familie cu simptomatologie asemănătoare ce servesc ca model pentru copil, situaţiile în care părinţii solicită performanţe ce depăşesc capacitatea copilului,

stress-uri legate de activitatea şcolară („colica de luni dimineaţa").

INFECŢIA CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPIL

Una dintre cele mai surprinzătoare descoperiri ale sfârşitului secolului XX a fost aceea că ulcerul peptic este datorat unei infecţii bacteriene cu rol major în patogenia bolii. Infecţia cu *Helicobacter pylori* domină orice discuţie etiologică privind ulcerul peptic primitiv, cu maximum de incidenţă între 8-17 ani, de obicei duodenal. În anul 1985, Marshal a demonstrat rolul HP în apariţia ulcerului şi efectul favorabil al tratamentului antibacterian. Teoretic, toate ulcerele primitive la copil sunt datorate infecţiei cu HP, deşi s-a demonstrat că există şi ulcere HP negative, deci idiopatice. Stresul – atât de incriminat la mijlocul secolului trecut în apariţia ulcerului – este acceptat actualmente drept cauză de dismotilitate, dureri abdominale recurente, dispepsie neulceroasă, sindrom de intestin gros iritabil. În accepţiunea modernă a termenilor, durerile abdominale recurente sunt etichetate în diagnosticul de dispepsie neulceroasă, spre a le deosebi de sindromul dureros abdominal exacerbat la mese, care trezeşte bolnavul din somn şi care se datoreşte ulcerului duodenal. Este sigur că incidenţa ulcerului peptic primitiv la copil este cu mult mai mică decât la adult: acesta este confundat adesea cu mult mai uzualele dureri abdominale recurente, de obicei de natură neulceroasă.

Helicobacter pylori (HP) este un germene patogen gastric. S-a demonstrat că peste 50% din populaţie este infectată cu HP şi, deci, este greu de stabilit semnificaţia clinică a infecţiei cu HP la copil, în contextul unui număr mare de cazuri asimptomatice. Infecţia cu HP este reputată a produce 4 tipuri de afecţiuni, şi anume: gastrită cronică, ulcerul duodenal (dar şi gastric), *MALT lymphoma (mucosa associated lymphoid tissue)* şi adenocarcinomul gastric (ultimele 2 sunt excepţionale la copil dar frecvent întâlnite la adult). Se pune problema tratării infecţiei cu HP în copilărie, cu scopul de a scădea incidenţa bolilor neoplazice gastrice favorizate de infecţia cu HP. Infecţia cu HP are loc probabil în primii 2 ani de viaţă, calea de transmitere este nesigură, dar argumentele pledează pentru calea fecal-orală. HP găsindu-se în salivă, placa dentară şi fecale. Este sigur că singura sursă de infecţie este omul şi, în condiţii de igienă precară, infectarea copilului are loc foarte devreme. Pentru ţările dezvoltate se contează pe un procent de infectare a copiilor care nu depăşeşte 10%, de aceea se recomandă ca, în cazul unui abdomen dureros, să nu se treacă imediat la metodologia costisitoare şi agresivă de cercetare a infecţiei cu HP. Se vorbeşte despre infecţie cu HP şi boală generată de HP, cu previzibile consecinţe terapeutice. Dificultăţile provin din amploarea măsurilor care trebuie luate pentru demonstrarea corectă a infecţiei cu HP, urmând ca apoi să se declanşeze o procedură terapeutică destul de scumpă şi greu de tolerat de către copil. Care sunt cazurile care justifică acest efort şi care sunt consecinţele pe termen lung?

Diagnosticul infecţiei cu HP este dificil. Examenul de elecţie este *endoscopia gastro-duodenală*, cu prelevarea mai multor fragmente de mucoasă pentru biopsie. Tot prin gastroscopie se poate susţine şi diagnosticul de ulcer peptic, vizualizarea nişei fiind posibilă doar prin această metodă invazivă. Gastrita cronică la copil poate fi precedată de un episod „acut" – care pare să coincidă cu infectarea cu HP – caracterizat prin dureri abdominale în etajul superior, greţuri, vărsături, halitosis. În evoluţie, nediagnosticaţi, aceşti copiii dezvoltă o pangastrită cronică, neulceroasă, asimptomatică. Standardul de aur rămân endoscopia, *cultura de HP* şi *testul la uree*ază.

Deoarece endoscopia superioară este mai greu acceptată de către copii şi de către familie, se recurge şi la metode neinvazive, care sunt cu mult mai puţin sensibile şi mai puţin agreate de ultimul consens internaţional. Acestea constau din cercetarea antigenului în scaun, cercetarea anticorpilor serici (cu valoare discutabilă, deoarece titrul acestor anticorpi scade la câteva luni de la infecţie, chiar în cazul persistenţei acesteia), *Testul ureei din aerul exhalat marcat cu C13*, este creditat cu specificitate şi sensibilitate de 100%, dar este greu de efectuat în condiţiile actuale de asistenţă medicală din ţara noastră (necesită spectrofotometru în infraroşu sau spectrofotometru de masă). Se efectuează astfel: se colectează dimineaţa pe nemâncate o pungă din aerul exhalat iar a doua recoltare se face după ce copilul a băut 100 ml dintr-o soluţie care conţine 100 mg de uree cu carbon marcat radioactiv. Se utilizează spectrofotometrul în infraroşu şi se demonstrează creşterea procentului de uree în aerul exhalat în cazurile pozitive. De altfel, identificarea HP prin metodele descrise la biopsie este posibilă tot datorită capacităţii sale de a produce urează. Culturile pe medii speciale cresc foarte greu. *Determinarea prin PCR* a *ADN-ului specific* genomului de HP se dovedeşte un test foarte sensibil. Metodele histologice clasice folosesc coloraţia Diff-Quick pentru colorarea fragmentelor de mucoasă prelevate la biopsie. Testul la urează detectează activitatea ureazei pe specimenele de biopsie printr-o reacţie cromogenă care se citeşte după o oră şi după 24 ore. În concluzie, sunt creditate 7 metode pentru diagnosticul infecţiei cu HP şi anume: cultura, examenul histologic, testul la urează din fragmentul de biopsie, PCR pentru identificarea ADN-ului bacterian, testul ureei marcate cu carbon radioactiv identificată în aerul exhalat, serologie (test ELISA din ser) şi cercetarea

antigenului în scaun (*Stool antigen test*). Nu se recomandă teste screening de depistare a infecţiei cu HP la copiii asimptomatici.

Conferinţa de Consens European la care s-a raliat şi Canada, şi care a avut loc în anul 1998 la Budapesta, a stabilit câteva principii de diagnostic şi tratament în infecţia pediatrică cu HP, principii pe care le enumerăm pe scurt în continuare.

1. Prevalenţa bolilor în care HP are rol patogenic este foarte diferită la copil în comparaţie cu adulţii.
2. HP poate produce atât ulcer gastric cât şi ulcer duodenal la copil, iar eradicarea acestei infecţii conduce la vindecarea pe termen lung a ulcerului duodenal.
3. Nu există suficiente relaţii între infecţia cu HP şi sindromul dispeptic dureros la copil, cu excepţia cazurilor în care acesta se datorează ulcerului peptic confirmat endoscopic.
4. Tratarea HP în cazurile de gastrită neulceroasă nu duce la dispariţia simptomelor; aşadar, nu orice sindrom dispeptic dureros necesită evaluare, nici chiar dacă se recurge la teste neinvazive.
5. Nu se vor recomanda teste screening de diagnostic al infecţiei cu HP dacă pacientul este asimptomatic.
6. Unica metodă creditată drept sigură pentru diagnostic este endoscopia digestivă superioară, completată cu biopsii de mucoasă recoltată din sedii multiple şi prelucrată specific, care se va recomanda exclusiv copiilor suspecţi de ulcer.
7. Detectarea anticorpilor în ser şi chiar testul ureei din aerul exhalat sunt considerate metode nesigure de diagnostic pozitiv, care necesită încă validare. Testul ureei marcate cu carbon radioactiv din aerul exhalat ar putea fi folosit doar după confimarea diagnosticului prin endoscopie, pentru a demonstra eradicarea cu succes a infecţiei cu HP după tratament.

Tratamentul infecţiei cu HP se recomandă exclusiv pacienţilor diagnosticaţi sigur prin biopsie gastroduodenală şi în nici un caz celor asimptomatici sau doar cu serologie pozitivă. Cea mai cunoscută schemă de tratament constă din tripla asociere amoxicilină + claritromicină + metronidazol. Tratamentul va fi aplicat timp de 8-14 zile, dar dozele mari îl fac greu de tolerat. Prezentăm, în continuare, un exemplu de schemă terapeutică pentru HP, cu durată de 7 zile: Omeprazol 10 mg x 2/zi (pentru copiii de 15-30 kg) sau 20 mg x 2/zi (pentru copiii >30 kg) + amoxicilină 25 mg/kg x 2/zi + claritromicină 7,5 mg x 2/zi.

Dintre medicamentele care scad aciditatea gastrică (inhibitori de pompă de protoni), Omeprazol sau derivaţi mai noi, de ultimă generaţie (Pantoprazol, Esomaprazol) au cei mai mulţi adepţi. Omeprazol va fi administrat în două prize, una înainte de culcare, într-o doză de 1-2 mg/kg/zi, inclusiv la sugarii cu reflux gastroesofagian şi esofagită de reflux. Ranitidina poate fi un adjuvant preţios, în schimb valoarea unui regim dietetic restrictiv administrat timp îndelungat pentru a preveni „recidivele" este discutabilă. Expresia clinică a infecţiei cu HP ţine de factori genotipici şi fenotipici ai germenului, ca şi de răspunsul organismului gazdă. Infectarea precoce cu HP constituie un important factor de risc al cancerului gastric la adult.

DIAREEA ACUTĂ

Diareea acută a fost definită ca eliminarea prea rapidă a unor scaune prea lichide.

Pentru ţările subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, diareea acută infecţioasă reprezintă încă o importantă cauză de morbiditatea şi mortalitate infantilă. Se consideră astăzi că există o legătură directă între numărul şi gravitatea cazurilor de diaree acută la sugar şi gradul de sărăcie şi nivelul economic şi cultural scăzut. În ţările subdezvoltate, sugarii prezintă 3-10 episoade diareice în primii 5 ani de viaţă (în total 15-50 episoade), cu durata medie de 4-6 zile. Consecinţa diareilor repetate este malnutriţia. 85% dintre decesele atribuite diareilor sunt întâlnite la sugarii sub un an şi numărul lor este în strânsă legătură cu nivelul socio-cultural al mamei şi mai puţin cu factorii biologici (virulenţa germenului, capacitatea de apărare a gazdei, vârsta mică) sau cu greutatea mică la naştere a copilului.

Nivelul socio-cultural îşi pune amprenta asupra frecvenţei şi severităţii acestei afecţiuni. În SUA, în 1991, s-au raportat numai cazuri de diaree uşoară sau medie, cu 2-2,5 episoade diareice/an/copil sub vârsta de 5 ani, subliniindu-se frecvenţa dublă a îmbolnăvirii pentru copiii din colectivităţi. Cu toate acestea, şi în această ţară diareile reprezintă 10,6% dintre toate cazurile sub vârsta de 5 ani spitalizate.

Etiologie. Toţi agenţii etiologici bacterieni ai diareilor se transmit pe cale fecal-orală, dar se vor avea în vedere ca surse posibile şi alimentele sau apa contaminată, precum şi transmiterea directă de la om la om.

Diareile cu *Salmonella*, *Shigella* sau *Giardia* survin epidemic, în timp ce diareile virale (rotavirus, calcivirus sau astrovirus) survin endemic, fiecare copil infectându-se în funcţie de expunere.

Măsurile tradiţionale de control al agenţilor bacterieni enterici, transmişi prin apă, alimente sau contact interpersonal, conduc la scăderea numărului de cazuri de diaree produsă de agenţi epidemici. Referitor la cazurile de diaree endemică, modul de transmitere nu este cunoscut.

Diareile infecţioase din creşe sau alte colectivităţi de sugari, diareile nozocomiale sau cele apărute în familii sărace, cu nivel socio-cultural foarte scăzut trebuie atribuite de la început agenţilor infecţioşi şi nu unor cauze

„liniştitoare", cum ar fi schimbarea preparatului de lapte. Germenii enteropatogeni sunt virali, bacterieni sau parazitari. În cele mai sofisticate laboratoare pentru germeni enterici, 50% dintre coproculturi rămân negative în cazurile de diarei acute. Incapacitatea noastră de a identifica agentul patogen în 50% dintre cazuri, chiar dacă aceste cazuri sunt moderate sau uşoare, sugerează că, indiferent de condiţiile sanitare, diareea continuă să rămână o problemă de sănătate publică.

Diareea cu rotavirus este probabil la fel de frecventă în ţările dezvoltate ca şi în cele în curs de dezvoltare; astăzi există perspectiva unui vaccin împotriva rotavirusurilor.

Factori determinanţi. Diareea acută este infecţioasă. Pentru ca diareea să apară intră în interacţiune următorii factori:

- frecvenţa şi intensitatea expunerii la germeni enteropatogeni;
- virulenţa germenilor;
- mecanismele de apărare a gazdei capabile să prevină infecţia.

Virusuri enteropatogene. Cel mai întâlnit este rotavirusul, responsabil de 25% dintre cazurile de diaree acută, inclusiv cazurile asociate cu deshidratare acută. Rotavirusul este, de asemenea, un foarte important agent nozocomial. În SUA, 90% dintre copiii cu vârsta peste 2 ani au anticorpi antirotavirus, ceea ce dovedeşte că au suferit deja de o infecţie digestivă având această etiologie. Într-un studiu american din 1990 se demonstrează că sugarii internaţi în spital pentru orice boală în timpul sezonului rece dezvoltă diaree nozocomială cu rotavirus în proporţie de 20% în următoarea săptămână care urmează internării. Deşi rotavirusul este cel mai cunoscut, sunt citate şi alte virusuri enteropatogene, cum ar fi adenovirusul enteric, pestivirusul, astrovirusul, calcivirusul, parvovirusul şi *Norwalk-like* virusul.

Bacterii enteropatogene. Etiologia bacteriană este mai frecventă sau mai uşor de diagnosticat în ţările în curs de dezvoltare. Astăzi, se consideră că *E. coli* enterotoxigen este cauza principală a diareilor acute ale sugarului, dacă este căutată şi demonstrată cu seriozitate.

Se cunosc 5 tipuri de *E. coli* care sunt incriminate în producerea diareii la sugar şi anume:

- enteropatogen;
- enterotoxigen;
- enteroinvaziv;
- enterohemoragic;
- enteroadeziv.

E. coli enterohemoragic, serotipul O 157 H7, este cea mai frecventă cauză a colitei hemoragice şi a fost întâlnit şi în prodroamele cu scaune sanguinolente din sindromul hemolitic uremic.

Enterotoxina *E. coli* conţine o fracţiune termolabilă (TL) şi o fracţiune termostabilă (TS). Există serotipuri care dispun de ambele. TL are greutate moleculară mare şi este foarte asemănătoare cu toxina holerică. Aceasta se fixează pe gangliozidele GM1 din pereţii enterocitului şi stimulează secreţia de lichid izotonic în lumenul intestinal. TL este antigenică. TS are moleculă mică, nu se fixează pe enterocit, stimulează adenilciclaza şi conduce la acumularea de AMPc în intestin. Efectele TS sunt limitate la intestin şi este foarte slab antigenică. TL blochează absorbţia de Na^+ şi Cl^- de către vilozităţile intestinale şi, în acelaşi timp, antrenează secreţia de Cl^- şi HCO_3^- de către celulele din cripte. TS are acelaşi efect asupra celulelor vilozitare şi acţiunea toxinei explică pierderile mari de lichide care urmează acestei infecţii.

Salmonella netiphyca este a doua cauză, ca frecvenţă, a diareii bacteriene la sugarii mai mici de 6 luni.

Shigella este o etiologie mai frecventă după vârsta de 6 luni şi este rară înainte de această vârstă, probabil datorită inexistenţei la vârstele foarte mici a receptorilor pentru toxina Shiga, caracteristică germenilor.

Campylobacter pylori a fost întâlnit în diareea sugarului ca agent etiologic, dar unele studii au dovedit că a fost întâlnit în acelaşi procent şi la sugarii sănătoşi.

Yersinia enterocolitica pare vehiculată de lapte sau produse de lapte şi este responsabilă de apariţia de scaune sanguinolente.

Alţi agenţi bacterieni care au mai fost identificaţi în coproculturi sunt *Aeromonas, Pseudomonas, Clostridium difficile* (în cazul diareilor survenite după antibioterapie orală îndelungată), *Vibrio parahaemolyticus, Stafilococcus aureus* sau *Clostridium perfringens, Vibrio cholerae, Klebsiella.*

Paraziţi enteropatogeni. *Giardia lamblia* este mai frecventă la copil decât la adult, având o incidenţă crescută în colectivităţile de sugari şi preşcolari, creşe. *Cryptosporidium* este un parazit care produce diaree severă şi prelungită la copiii cu imunodeficienţă (SIDA).

Mecanismul diareii infecţioase

Pentru a produce diaree, agentul patogen trebuie să depăşească diferitele bariere ale organismului gazdă şi să înfrângă mecanismele de apărare pe care acestea le includ, şi anume:

- aciditatea gastrică;
- imunitatea locală intestinală care include secreţia locală de IgA secretor;
- motilitatea intestinală;
- secreţia de mucus;
- microflora saprofită intestinală.

Interacţiunea dintre aceşti factori individuali şi virulenţa germenilor determină tabloul clinic şi severitatea diareii. Natura acestei interacţiuni este foarte complexă. De exemplu, motilitatea intestinală normală este un factor important care se opune aderării bacteriilor de peretele intestinal. Orice cauză care reduce motilitatea sau o face ineficientă favorizează înmulţirea excesivă a bacteriilor.

Infecţia intestinului subţire conduce la perturbarea motilităţii intestinale, rezultând vărsături (peristaltica

inversă), colonizarea porţiunii superioare a intestinului subţire şi meteorism toxic.

În schema 11.7. este schiţat mecanismul producerii diareii.

Există însă diferite particularităţi în apariţia diareii, în funcţie de agentul enteropatogen, care vor fi prezentate pe scurt în continuare.

Virusuri enteropatogene Rotavirusul invadează epiteliul vilozităţilor mucoasei intestinului subţire după o incubaţie de 48-72 ore. *Invazia virală* este asociată cu scăderea numărului de celule mature de absorbţie, având ca efect un răspuns proliferativ în cripte, de unde se iniţiază repopularea marginii epiteliale cu celule nediferenţiate care au fost invadate de virus. Această înlocuire a celulelor epiteliale vilozitare cu celule care îşi au originea în cripte are ca efect scăderea activităţii dizaharidazelor, ceea ce conduce la afectarea predominentă a jejunului, dar dacă leziunile sunt foarte extinse, vor fi afectate sever funcţia de absorbţie intestinală şi activitatea dizaharidazelor intestinale situate la nivelul marginii în perie, rezultând diaree severă. Rotavirusul se întâlneşte cu maximum de frecvenţă între 4-24 luni şi este neobişnuit la nou născut (care este capabil să excrete virusul, fără să prezinte semne clinice!). Tulburările funcţionale durează până la completa maturizare a celulelor nediferenţiate. Boala este autolimitată, ca majoritatea infecţiilor virale.

Bacteriile enteropatogene produc diaree prin 4 mecanisme, prezentate în tabelul 11.2.

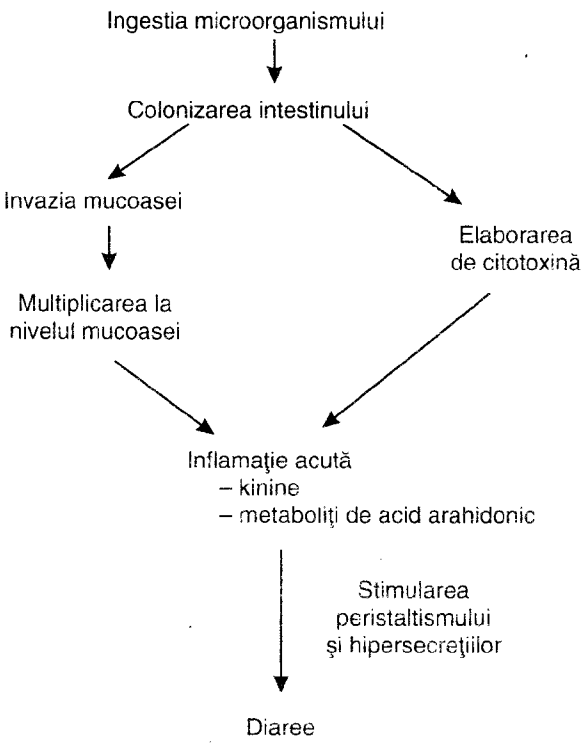


Fig. 11.7. Mecanismul producerii diareii (schemă).

1. Invaziv;
2. Citotoxic;
3. Toxigenic;
4. Aderenţă.

Fiecare agent bacterian are un mod propriu de acţiune şi aceste particularităţi ale mecanismului de producere a diareii în funcţie de etiologie sunt exemplificate în tabel. Se poate constata că un singur agent bacterian poate acţiona prin două sau mai multe mecanisme (*Shigella*).

Mecanismul diareii prin germeni enteroinvazivi

După infecţie, germenele proliferează în lumenul intestinal şi colonizează eventual şi colonul. Bacteriile trebuie să adere de celulele intestinale înainte de invazie. *Aderenţa germenilor* este favorizată de mai multe mecanisme active – chemotaxis, adeziune bacteriană specifică sau prin structuri specifice atasate (fimbrii sau pili), care proemină la suprafaţa celulei bacteriene. După aderare, urmează *invazia mucoasei intestinale*. Enterocitul trece la endocitoză şi înglobează germenele după ce, se pare, bacteria elimină o secreţie care are sensul unui mesaj, semnalizând enterocitului să înceapă *endocitoza*. Microorganismul se multiplică în enterocit şi determină apariţia unei inflamaţii acute la nivelul mucoasei, care poate evolua până la ulceraţie, şi eliminarea unui complex de secretagoge, incluzând metaboliţi ai acidului arahidonic, chinine şi alte substanţe vasoactive. Apar hiperemie, edem, ulceraţie şi exsudat intraluminal.

Mecanismul diareii prin acţiune citotoxică

Citotoxinele sunt substanţe de origine bacteriană care produc afectarea celulară sau chiar moartea celulei. Cel mai tipic agent bacterian care acţionează astfel este *Shigella*, care secretă o citotoxină numită Shiga, un foarte puternic inhibitor al sintezei de proteine, cu acţiune neurotoxică (explicând convulsiile semnalate la debutul afecţiunii) şi secretogenă. Sub acţiunea citotoxinelor se inhibă nu numai sinteza de proteine, dar se acţionează şi asupra unei serii de substanţe mediatoare ale inflamaţiei.

După tratamente îndelungate cu antibiotice orale, există pericolul colonizării intestinului cu *Clostridium difficile*, care induce diaree prin mecanism citotoxic.

Mecanismul diareii prin acţiune toxigenă

Elaborarea de enterotoxină este un model de producere a diareii bacteriene. Germenul aderă cu pilii la nivelul mucoasei intestinale şi eliberează una sau mai multe *enterotoxine* care se leagă de un *receptor specific* pe mucoasa intestinală. Din această interacţiune creşte concentraţia AMPc, care are drept consecinţă *tulburarea transportului apei şi electroliţilor*. Toxina holerică, care

Tabel 11. 2. Bacteriile enteropatogene grupate după mecanismul de producere a diareii

Invaziv	*Citotoxic*	*Toxigenic*	*Aderenţă*
Shigella	*Shigella*	*Shigella*	*E. coli enteropatogen*
Salmonella	*E. coli enteropatogen*	*E. coli enterotoxigen*	*E coli enterohemoragic*
E. coli enteroinvaziv	*E. coli enterohemoragic*	*Y. enterocolitica*	
Y. enterocolitica	*Clostridium difficile*	*P. aeruginosa*	
Campylobacter		*V. cholerae*	
V. parahaemoliticus			

stimulează adenil ciclaza, exemplifică cel mai tipic acest mecanism al diareii, dar el poate fi recunoscut şi în modul de acţiune a *E. coli* – tip enterotoxigen. Fracţiunea termostabilă a toxinei *E. coli* se leagă reversibil de un receptor aflat pe mucoasa intestinului subţire şi gros. Sub acţiunea toxinei are loc secreţia activă şi abundentă de apă şi electroliţi la nivelul lumenului intestinal (diaree secretorie).

Mecanismul diareii prin aderenţă

În mod clasic, se ştie că *E. coli* enteropatogen aderă de suprafaţa mucoasei intestinale (intestin subţire sau colon), producând disoluţia glicocalixului şi aplatizarea vilozităţilor. Această aderenţă a *E. coli* afectează marginea în perie a enterocitului şi scade capacitatea de absorbţie efectivă a acestei suprafeţe.

Mecanismul diareii parazitare

Spre deosebire de virusuri şi bacterii, mecanismul exact al diareilor parazitare nu este bine cunoscut. Se pare că *Giardia lamblia* acţionează ca o membrană mecanică împiedicând absorbţia (1), producând injurie directă la nivelul mucoasei, căreia îi accelerează *turnoverul* (2), eliberând exotoxine parazitare (3). Paraziţii determină, de asemenea, o reacţie imunologică împotriva gazdei (4) şi alterează tiparul normal al motilităţii intestinale (5).

Factori favorizanţi ai diareii

Sub această denumire sunt grupate diferitele condiţii (altele decât germenii incriminaţi), care explică de ce sugarul dezvoltă mai frecvent diaree, în comparaţie cu alte categorii de vârstă.

Dezvoltarea ontogenetică a apărării imune explică deficienţele acesteia, atât pe plan local cât şi general. În primul an de viaţă, sistemul imun manifestă toleranţă pentru unele antigene polizaharidice, ceea ce împiedică sugarul să se apere eficient împotriva infecţiilor intestinale.

Copilul mic are o rată mai crescută de expunere la germeni enteropatogeni; contaminarea fecal-orală, contaminarea alimentelor şi suprafeţelor precum şi tendinţa de a duce obiecte şi mâna murdară la gură sunt numeroase ocazii de infectare enterală.

Deoarece, din cauza vârstei mici, sugarul nu a avut timp să fie expus germenilor, el are o imunitate dobândită precară şi nu dispune de suficienţi anticorpi protectori ca urmare a unor contacte anterioare.

Există o susceptibilitate legată de vârstă, care se explică astfel: numărul receptorilor situaţi pe enterocit pentru rotavirus şi toxina termostabilă a *E. coli* scade cu vârsta, în paralel cu scăderea susceptibilităţii la aceste infecţii. Experimental, s-a dovedit o creştere a aderenţei *E. coli* şi *Vibrio cholerae* de enterocitele animalelor tinere în comparaţie cu cele adulte.

Malnutriţia preexistentă este un element favorizant al bolii diareice la sugar, precum şi al formelor clinice grave, care impun spitalizarea.

Alimentaţia naturală are efect protector, iar alimentaţia artificială în primul trimestru de viaţă creşte mult riscul de diaree.

În ciuda administrării masive de antibiotice în enterocolitele vârstelor mici, enterocolita cu *Clostridium difficile* secundară antibioterapiei este relativ rară la copil, datorită absenţei receptorului pentru toxina germenului sau absenţei unui mediator pentru răspunsul inflamator secundar la toxine.

Fiziopatologia diareii acute

Sub acţiunea germenilor enteropatogeni se constată accelerarea peristaltismului intestinal (rolul favorizant al prostaglandinelor), care limitează absorbţia apei şi electroliţilor din lumen şi permite grăbirea tranzitului. Este interferată atât capacitatea de absorbţie a intestinului cât şi activitatea de transport celular activ pentru apă şi Na. Creşte secreţia activă de apă şi Na în lumen care, alături de accelerarea peristaltismului, conduce la apariţia de scaune mai frecvente şi mai lichide. Inhibarea absorbţiei de apă şi electroliţi, la care se adaugă creşterea secreţiei active, are ca efect limitarea capacităţii de manipulare a apei la nivelul intestinului, cu dezechilibre hidroelectrolitice consecutive, care se soldează curând cu sindrom acut de deshidratare. Acesta este agravat de dificultatea înlocuirii pierderilor datorită anorexiei şi vărsăturilor. Subliniem că lichidele pierdute sunt izotonice.

Este tulburată digestia alimentelor şi în special digestia lactozei, în diaree scăzând activitatea dizahari-

dazelor intestinale situate la nivelul marginii în perie. În lumen se acumulează molecule neabsorbite, osmotic active, care accentuează pierderile de apă şi electroliţi (diaree osmotică).

Principalele consecinţe ale diareii acute sunt deshidratarea (imediat) şi malnutriţia (tardiv, dacă diareea este trenantă).

Deshidratarea acută este mai precoce, mai frecventă şi mai gravă la sugar, deoarece acesta are o pierdere insensibilă mai mare decât adultul, având o suprafaţă corporală mai mare, dacă o raportăm la greutate. Volumul mai mare al apei extracelulare în comparaţie cu adultul face ca sugarul să fie cu mult mai sensibil decât acesta la pierderea de lichide.

Sugarul are o pierdere fecală de apă mai mare decât la vârstele mari, ca răspuns la infecţia intestinală, deoarece are un *turn-over* zilnic intestinal mai rapid decât adultul şi o sensibilitate crescută la enterotoxine.

Riscul de malnutriţie legat de diaree ţine de incidenţa crescută a recurenţelor. Fiecare diaree acută presupune dietă alimentară, ceea ce interferă aportul caloric şi creşterea. Orice infecţie digestivă creşte catabolismul şi are un efect negativ asupra absorbţiei.

Tehnicile de realimentare după diaree prescrise de pediatria clasică şi recomandate încă în ţara noastră presupun o realimentare lentă, extrem de prudentă, care prelungeşte mult timpul de revenire la dieta normală şi favorizează malnutriţia. Relaţia dintre diaree şi tulburările de creştere depinde de vârsta la care a survenit diareea şi de modul de conducere a tratamentului dietetic.

Semne şi simptome

Pentru a corespunde definiţiei bolii, diagnosticul de diaree acută nu se poate susţine în afara existenţei simptomului cardinal al bolii şi anume apariţia de scaune frecvente, lichide (sau oricum de consistenţă modificată, cu elemente patologice, ca mucus, puroi, sânge), precum şi de volum mare. Cu o atitudine terapeutică adecvată, episodul diareic se autolimitează într-un interval de 72 de ore, dar prin accentuarea simptomelor, fără a putea controla pierderile de lichide şi electroliţi şi fără a le putea înlocui, se instalează sindromul acut de deshidratare.

Apariţia deshidratării acute plasează bolnavul în categoria diareilor grave, care vor fi tratate în capitolul următor.

Debutul bolii este de regulă acut şi modificarea consistenţei scaunelor este de obicei precedată de stagnare ponderală, anorexie, vărsături. Febra poate însoţi diareile infecţioase, în special cele cu germeni invazivi. Tenesmele şi modificarea tonusului sfincterului anal sunt mai probabile în infecţia dizenterică. Frecvenţa mai mare a scaunelor şi modificarea pH-ului acestora favorizează apariţia eritemului fesier. Colicile intestinale, care preced eliminarea scaunelor, manifestate prin agitaţie, pot completa tabloul bolii. În formele uşoare şi medii de boală se menţine posibilitatea administrării de lichide oral (în ciuda eventualelor vărsături asociate) şi aceasta constituie baza metodei de rehidratare orală, atât de acceptată azi.

Tabloul clinic şi anamneza pot oferi unele sugestii etiologice, dar în cele 50% dintre cazuri în care etiologia infecţioasă a diareei este decelabilă, doar examenele de laborator aduc precizările necesare.

Diareea cu rotavirus este precedată de vărsături care durează 8-12 ore (punând probleme privind cauza acestora) şi abia apoi se instalează scaunele diareice. Starea generală nu este sever influenţată şi contextul epidemiologic de „diaree de iarnă" este sugestiv.

Diareea cu *E. coli enterotoxigen* poate să nu fie însoţită de febră şi să aibă ca unic simptom numeroase scaune apoase (uneori peste 20/zi), emise exploziv („aspect holeriform"). Asocierea cu greţuri, vărsături sau dureri abdominale este variabilă iar noţiunea de contact în cadrul unor colectivităţi de sugari (secţie de noi născuţi, secţie de pediatrie, leagăn, creşă) reiese din anamneză. Internările succesive, la interval scurt, în alte 1-2 secţii de pediatrie sunt suficiente pentru a sugera originea infecţiei cu germeni nozocomiali, în cadrul unor epidemii „de secţie".

Diareea cu germeni enteroinvazivi (*E. coli* enteroinvaziv, *Shigella*, *Salmonella*) debutează cu febră, alterarea rapidă şi severă a stării generale, anorexie, uneori severă (împiedică rehidratarea orală). Scaunele au aspect tipic. Ele nu sunt totdeauna în număr foarte mare, dar conţin elemente patologice (mucus, puroi, sânge), fiind adesea lipsite de substanţa fecală („ca o spută").

Examene de laborator

Hemoleucograma nu prezintă modificări sugestive în diareile uşoare sau medii de etiologie virală, dar numărul leucocitelor variază larg între leucocitoză şi leucopenie, cu devierea la stânga a formulei leucocitare în diareile bacteriene cu germeni gram negativi.

Examenul sumar de urină nu arată de obicei modificări în diareea acută simplă.

Scaunul trebuie examinat din punct de vedere al volumului, culorii şi consistenţei şi pentru prezenţa de mucus, sânge şi leucocite.

Coprocitograma este examenul de laborator prin care se numără leucocitele pe câmpul microscopic. Se amestecă o mică cantitate din scaun cu 1-2 picături de albastru de metilen, apoi se examinează microscopic. Leucocitele nu sunt prezente în scaun decât în infecţiile cu germeni enteroinvazivi (>10/câmp).

Coprocultura rămâne examenul crucial, dar în multe laboratoare ea este negativă, în ciuda aspectului „bacterian" al diareii. Sunt invocate multe motive pentru a explica această situaţie „paradoxală", printre care începerea tratamentului antibiotic înainte de recoltarea coproculturii, „întârzierea pe drum" sau în laborator a produsului patologic înainte de însămânţare etc., cert este

că această neîmplinire a laboratoarelor bacteriologice ale spitalelor, semnalată pe întregul mapamond, interferă negativ sarcina medicului curant. O altă problemă este cea a timpului îndelungat necesar pentru cultivarea şi identificarea germenelui prin metode microbiologice clasice (2-3 zile), urmat de un alt interval pentru obţinerea antibiogramei, ceea ce face ca rezultatul pozitiv al unei coproculturi să sosească mult prea târziu, atunci când el este inoperant din punct de vedere practic şi are valoare mai mult pentru judecarea epidemiologică a secvenţei cazurilor într-o colectivitate. Tehnicile clasice ale laboratorului de bacteriologie nu identifică virusurile, crescând inacceptabil numărul cazurilor de diaree cu coproculturi negative. Examinarea scaunelor pentru paraziţi evidenţiază uneori *Giardia lamblia,* incriminată în unele diarei epidemice în colectivităţi. Pentru identificarea rotavirusurilor se utilizează microscopia cu imunofluorescenţă sau testul ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*), aflat la îndemâna oricărui cabinet de consultaţii ambulatorii în ţările în care acest examen nu mai este considerat un lux (*kit*-ul Rotazim). Există însă rezultate fals pozitive sau fals-negative, care necesită interpretare.

Detectarea suşelor enterotoxigene sau enteroinvazive de *E. coli* necesită laboratoare supraspecializate, iar formele aderente de *E. coli* nu pot fi identificate decât prin biopsie intestinală. Testul ELISA este folosit şi pentru diagnosticul giardiazei sau a *E. coli.*

Cercetarea anticorpilor serici pentru diagnosticul salmonelozelor tifice sau netifice este importantă pentru diagnostic, iar o creştere de 4 ori a nivelului anticorpilor specifici constituie un argument pozitiv pentru diagnostic. Din păcate, aceste modificări nu sunt sesizabile decât după prima săptămână de boală şi numeroase cazuri de infecţie salmonelozică tifică la vârstele mici nu au titruri semnificative de anticorpi cu valoare probatorie pentru diagnostic.

Tot la interval de 7-14 zile se poate pune şi diagnosticul retroactiv de holeră, prin cercetarea anticorpilor vibriocizi, anglutinanţi sau neutralizanţi ai toxinelor.

Scaunul mai poate fi examinat din punct de vedere al pH-ului, conţinutului în glucoză şi Cl. Dacă pH-ul este sub 5,5 şi conţinutul în glucoză este scăzut se vor lua în considerare cauzele neinfecţioase de diaree (intoleranţa la dizaharide); în schimb, pH-ul alcalin al scaunelor pledează pentru originea bacteriană a infecţiei digestive.

Tratamentul diareilor acute

Tratamentul diareilor acute s-a modificat mult în decursul ultimei decade şi multe dintre regulile stricte ale schemelor terapeutice recomandate clasic sunt considerate azi desuete.

Progresele terapeutice au fost posibile datorită îmbunătăţirii cunoştinţelor noastre legate de fiziopatologia diareei. Astfel, a fost crucială observaţia conform căreia, cu toate că enterotoxinele favorizează secreţia activă de apă şi electroliţi în lumen absorbţia de lichide (H_2O şi Na), se menţine nealterată, dacă aceasta este concomitentă cu o soluţie de glucoză 2%.

Această constatare se află la baza recomandărilor OMS pentru rehidratarea orală în diaree.

Observaţia princeps a dovedit că, adăugând glucoză la soluţia de NaCl, se constată o accelerare a mişcării lichidelor prin mucoasa intestinală, dinspre lumen spre vasele vilozitare. O dată cu absorbţia unei molecule de glucoză, un ion de Na^+ traversează mucoasa printr-un canal activ, situat la nivelul marginii în perie a epiteliului intestinal.

Tratamentul corect al diareii se face în funcţie de examenul clinic, care permite aprecierea stării de hidratare. În cele ce urmează ne vom referi la tratamentul diareii acute (fără deshidratare sau cu deshidratare uşoară).

Se acceptă ca fiind necesară parcurgerea a 4 trepte de tratament în diareea acută fără deshidratare severă; acestea sunt prezentate în continuare.

Înlocuirea pierderilor hidroelectrolitice. Acestea sunt presupuse în orice diaree, fiind cu atât mai probabile cu cât vârsta este mai mică. Ele pot fi uşoare (5-6%), semnalate de sete vie şi mucoase uscate sau moderate (7-9%), adăugând la precedentele semne scădere evidentă în greutate, ochi încercănaţi, fontanele deprimate. Înlocuirea pierderilor hidroelectrolitice se va face în aceste cazuri pe cale orală.

Reamintim că lichidele secretate sau neabsorbite din lumenul intestinal în cursul diareii acute sunt izotonice.

Dacă se oferă sugarului numai apă (ceai neîndulcit sau chiar zaharat 5%), scade foarte mult sodiul seric, care se diluează suplimentar, existând risc de intoxicaţie cu apă şi de convulsii hiponatremice.

Dacă se oferă sugarului soluţii hipertone de NaCl (greu de administrat oral!), se obţine hipernatremie cu consecinţe catastrofale. În plus, există riscul diareilor osmotice, deoarece se depăşeşte capacitatea de absorbţie a intestinului.

OMS şi UNICEF au propus utilizarea pentru rehidratare orală a unor soluţii hidroelectrolitice cu adaus de glucoză, care ameliorează absorbţia.

Compoziţia acestora este următoarea: Na 50 mEq/l; K 20 mEq/l; Cl 50-65 mEq/l; glucoză 20 g/l.

Ionul Na^+ poate fi legat de ionul Cl^-, ionul bicarbonic sau citrat (ultimul fiind mai stabil în soluţie).

Această formulă s-a dovedit utilă în tratarea diareilor cu normo-, hipo- sau hipernatremie, la sugarii cu sau fără deshidratare medie (sub 10% din greutate) şi este acceptat azi că, în 85% dintre cazuri, rehidratarea orală poate înlocui perfuzia endovenoasă şi hidratarea parenterală (în formele uşoare sau medii de diaree).

Aceste soluţii pentru rehidratare orală se distribuie sub formă de flacoane de 250 ml, cu soluţii gata preparate, având diferite denumiri comerciale, cum ar fi: Pedialyte (Ross), Rehydalite (Ross), Ricelyte (Mead-Johnson; acestea au adaus de orez). Cu toate avantajele lor, costul, transportul şi depozitarea acestor soluţii limitează mult folosirea pe scară largă în ţările cu standarde economice mai modeste.

Industria farmaceutică oferă în aceste cazuri plicuri cu pulbere solubilă uşor de transportat şi de depozitat şi, în consecinţă, mult mai ieftine. Plicul urmează a fi dizolvat extemporaneu în momentul utilizării, într-o cantitate de apă fiartă şi răcită specificată pe ambalaj. Cel mai popular în ţara noastră este GESOL (Glucoză, Electroliţi – Soluţie). Prin această metodă există riscul ca pulberea să nu fie amestecată cu un volum corespunzător de lichid şi, deci, să se obţină o soluţie prea diluată sau prea concentrată, aşadar inadecvată, sau ca apa să nu fie sterilă, crescând riscul infecţiei digestive.

Vechiul slogan atât de dăunător al pediatriei clasice, şi anume pauza digestivă sau administrarea de apă fiartă şi răcită trebuie înlocuit cu recomandarea acestor soluţii orale pentru hidratare. Descoperirea utilităţii lor a fost considerată una dintre cele mai mari realizări terapeutice ale secolului XX.

S-a mai dovedit că, dacă se introduc în lumenul intestinului soluţii care conţin mai multe molecule (cu condiţia să nu fie soluţii hipertone), se stimulează absorbţia. În acest sens, utilizarea soluţiilor hidroelectrolitice având drept lichid de diluţie apa de orez pare avantajoasă şi acesta este principiul produsului Ricelyte (Mead Johnson).

Se recomandă ca pierderile uşoare să fie înlocuite în următoarele 4 ore de la începerea tratamentului, oferind sugarului 50 ml/kg pentru deshidratări uşoare de 5-6% sau 100 ml/kg pentru deshidratări medii, de 7-9%.

Dezavantajul major al acestei metode este aportul caloric mic, neimportant însă pentru un sugar eutrofic.

Observaţia esenţială conform căreia procesul de cotransport este intact atât pentru apă cât şi pentru electroliţi, chiar în prezenţa unei diarei apoase severe produsă de *E. coli* sau *Vibrio cholerae* sau a altor diarei asociate cu afectarea celulelor intestinale, a făcut ca metoda rehidratării orale cu soluţii electrolitice să fie recomandată în toate cazurile de diaree. Într-o altă formulare, soluţia conţine:

3,5 g NaCl
2,5 g bicarbonat de sodiu } 90 mEq/l Na
1,5 g KCl
20 g glucoză, pentru 1l apă

Deşi se obţin rezultate spectaculoase şi metoda a condus la scăderea dramatică a mortalităţii prin diaree în ţările subdezvoltate, ea nu este încă destul recunoscută, destul de acceptată şi corespunzător recomandată în rândul pediatrilor din ţara noastră, adepţi ai vechilor metode, fără fundament ştiinţific adecvat. Această reţinere provine şi de la observaţia că, sub această rehidratare, deşi starea clinică se îmbunătăţeşte, volumul şi numărul scaunelor nu scad, ba chiar cresc puţin.

În pediatria clasică se recomandă ca următoarea etapă terapeutică să fie reprezentată de *dieta de tranziţie*, alcătuită din vegetale antidiareice (apa de orez, supa de morcov, pulberea de roşcove); tradiţia pediatrică din ţara noastră (tributară şcolii franceze) impune ca această etapă să fie strict respectată, având avantajul că, după nu mai mult de 24 de ore, se obţine de obicei un scaun legat de morcov, cu aspect încurajator pentru părinţi şi medic. Dezavantajul major al acestei etape intermediare (care pare pediatrilor anglo-saxoni complet inutilă şi nici nu o mai comentează de fapt) ar fi că se prelungeşte nedorit o dietă nefolositoare, fără aport caloric şi proteic. Această înfometare nedorită este adesea agravată de recomandarea periculoasă de a administra dieta de tranziţie fără adaus de glucide (zahăr sau glucoză). În ţara noastră se utilizează dieta de tranziţie administrată în cantitate de 150 ml/kg, pe o durată maximă admisă de 24 de ore. În afara supei de morcov, se mai recomandă apa de orez sau mucilagiul de orez, care conţine polimeri de glucoză ce urmează a fi scindaţi de glucoamilază, enzimă intestinală mai puţin afectată decât dizaharidazele în cursul diareei. Apa de orez poate fi utilizată şi înainte de vârsta de 3 luni, glucoamilaza fiind prezentă de la vârstele cele mai fragede.

Tratamentul dietetic. Realimentarea poate începe imediat ce au fost înlocuite pierderile hidroelectrolitice. Este dovedit că realimentarea rapidă şi precoce scade volumul şi numărul scaunelor în diareea acută. Se are ca principiu înlocuirea calitativă a alimentaţiei anterioare a sugarului cu un produs dietetic fără sau sărac în lactoză, pentru a respecta scăderea temporară a activităţii dizaharidazelor intestinale, tipică în diareea acută infecţioasă. Toate produsele comercializate ca preparate dietetice recomandate pentru realimentare răspund deziderateloor majore, oferind un aport caloric şi proteic adecvat unei administrări exclusive, cu înlocuirea totală a lipidelor cu lipide vegetale, în care predomină trigliceridele cu lanţuri medii şi în care lactoza lipseşte cu desăvârşire sau este în cantitate scăzută (sub 7 g/l, de obicei 1,5-2,5 g/l, după reconstituire). Adausul de amidon sau dextrinmaltoză, vitamine sau oligoelemente în produsele sofisticate (dar scumpe) face ca aceste alimente-medicament să constituie soluţia ideală pentru tratamentul dietetic al diareilor acute. Dintre aceste produse citâm Milupa HN, Humana Heilnahrung, Morinaga NL_{33}, Pepti-Junior, Nutramigen, Progestemil (ultimele produse de Mead-Johnson). Principalele caracteristici sunt prezentate în capitolul „Nutriţie şi alimentaţie".

Pornind de la ideea unor preparate dietetice lipsite de lactoză, dar care să acopere necesarul caloric şi proteic în administrare exclusivă şi pentru că o parte din diareile acute se dovedesc a fi consecinţa alergiei la proteinele laptelui de vacă, industria oferă produse dietetice pentru sugari preparate din soia, lipsite complet de proteinele din laptele de vacă, care nu conţin deloc lactoză şi a căror sursă de lipide este vegetală. Produsele din ultimele generaţii au gust plăcut şi pot fi utilizate cu succes în realimentarea sugarilor cu diaree acută. Dintre acestea citām Nutrisoy, Prosobee, Nutricare-Soya, Milupa-Soy, Nutrilon-Soya.

În realimentarea sugarului cu diaree acută simplă, reintroducerea preparatului cu care era alimentat anterior se poate face fără dezavantaje, dacă se păstrează un minim de prudenţă privind progresivitatea. De fapt, se greşeşte mai mult prin exces, pediatrii manifestând o maximă prudenţă, ceea ce agravează malnutriţia sugarului, uneori preexistentă îmbolnăvirii. Utilizarea exclusivă a preparatelor dietetice delactozate se impune în realimentarea nou-născuţilor şi a sugarilor sub vârsta de trei luni alimentaţi artificial, precum şi a sugarilor cu malnutriţie severă, indiferent de vârstă şi de forma clinică de diaree. În aceste cazuri, deficitul de lactază a fost preexistent sau s-a instalat o dată cu episodul acut, dar este de presupus a fi sever şi mai persistent.

În privinţa modului de administrare a preparatelor delactozate, părerile sunt împărţite: sunt autori anglo-saxoni care recomandă trecerea directă, după etapa înlocuirii pierderilor hidroelectrolitice, la mese complete de lapte dietetic, care să asigure un aport de 110 kcal/kg/zi. Schemele alternative în care laptele dietetic a fost introdus treptat sau numai diluat 1/2 cu apă nu s-au dovedit superioare. Schemele clasice recomandate în ţara noastră (câte 20 ml lapte/masă, crescând zilnic cu 20 ml lapte/masă) sunt considerate de o prudenţă excesivă, inutilă, întârziind timp de o săptămână aportul proteino-caloric adecvat şi realizând o subnutriţie iatrogenă uneori greu de recuperat. Realimentarea trebuie introdusă precoce, având multiple avantaje, dintre care trebuie citat inclusiv confortul sugarului. Orice pediatru experimentat ştie că, în convalescenţa unor diarei uşoare sau medii, sugarul manifestă un apetit excesiv pentru alimente şi este stupid să i se limiteze aportul oral din considerente desuete, fără fundament ştiinţific. Sunt pediatri care susţin că şi continuarea alimentaţiei anterioare îmbolnăvirii nu schimbă prea mult evoluţia diareii acute, care este autolimitată.

Oricum, există consens în recomandarea de a continua alimentarea la sân a sugarului alimentat natural, după tiparul folosit anterior: continuarea administrării laptelui de mamă scade severitatea şi durata diareii. Laptele matern este bine tolerat, are o osmolaritate mai mică decât toate produsele dietetice, are acţiune antimicrobiană şi conţine factori hormonali şi enzimatici de neînlocuit.

Dacă dorim să dăm o soluţie general valabilă pentru etapa de realimentare după diaree a sugarului alimentat artificial, răspunsul este unul singur: *lapte dietetic sărac în lactoză.*

Înlocuirea preparatului dietetic cu alimentul de bază (lapte adaptat) se face după 5-7 zile, tatonând toleranţa digestivă, care se restabileşte cu atât mai precoce cu cât diareea a fost mai uşoară şi sugarul de vârstă mai mare.

Medicamentele antidiareice nu sunt destul de populare în ţara noastră. Ele trebuie privite numai ca remedii simptomatice şi se recomandă după vârsta de 2-3 ani. Excepţie face Loperamid (Imodium), care este formal contraindicat la sugari, dar care dă rezultate clinice în cazurile în care infecţia este stăpânită, în schimb se menţine hiperperistaltismul.

Medicamentele antidiareice pot fi clasificate după modul de acţiune, şi anume:

1. Ameliorarea motilităţii intestinale (Kaolin-pectin, Atropina, Scopolamina, Loperamid);
2. Adsorbante: Kaolin-pectin;
3. Ameliorarea microflorei intestinale: lactobacil (produsul românesc – Enterolactil şi Bactisubtil);
4. Scăderea secreţiei intestinale: Subsalicilat de bismut, Octreotid.

Loperamid (Imodium), livrat sub formă de picături sau capsule de 2 mg, se administrează în doză de 0,2 mg/kg, având ca efect întârzierea mişcărilor intestinale responsabile de diaree şi restrângerea distensiei intestinale responsabilă de dureri abdominale. Inhibă secreţiile intestinale, fiind un medicament de sinteză morfinomimetic.

Lomotil (diphenoxylate cu atropină) scade şi el hiperperistaltismul.

Adsorbantele reduc durata diareii şi pierderea de lichide şi electroliţi, dar ele adsorb şi medicamentele, enzimele şi substanţele nutritive din lumenul intestinal, limitând utilizarea lor la vârstele pediatrice.

Lactobacilul se recomandă pentru recolonizarea lumenului intestinal cu flora zaharolitică, în convalescenţa unor diarei tratate cu antibiotice cu spectru larg. Asocierea cu tratament antibiotic oral este ilogică şi nu există suficiente dovezi referitoare la avantajele acestei terapii simptomatice în tratamentul diareii, acţionând adesea cu efect placebo.

Subsalicilatul de bismut (Pepto-Bismol) are acţiune de inhibare a secreţiei intestinale excesive în infecţia holerică sau cu *E. coli enterotoxigen.*

Tratamentul antibiotic (antimicrobian). Dovedirea etiologiei virale a unei diarei face inutilă această etapă de tratament. Ea devine însă necesară dacă coprocultura a izolat agentul etiologic şi în cazurile nedovedite bacteriologic în care:

- aspectul clinic este sugestiv pentru diareea acută bacteriană (scaune cu mucus, puroi şi sânge, caracteristice germenilor enteroinvazivi);

- anamnestic se constată reunite condiţii epidemiologice sugestive pentru infecţii bacteriene, cum sunt externarea recentă sau transferul dintr-o secţie de nou-născuţi sau sugari, creşe sau alte colectivităţi de copii unde există cazuri de diaree infecţioasă;
- vârsta mică, sugar alimentat artificial;
- stări de malnutriţie la orice vârstă;
- mediu socio-cultural precar, sărăcie, promiscuitate, lipsă de respectare a celor mai elementare condiţii de igienă.

Din păcate, chiar şi în cazul unor coproculturi care vor fi pozitive, rezultatul bacteriologic nu este livrat medicului curant înainte de 3 zile şi această perioadă este inacceptabil de lungă pentru temporizarea tratamentului antibiotic, în special în condiţiile citate mai sus. Este posibil să se greşească în exces, dar această atitudine este preferabilă ideii de a aştepta antibiograma şi rezultatul coproculturii recoltate la internare.

Dacă este vorba de un sugar eutrofic, alimentat natural sau corect, care provine dintr-un mediu familial civilizat şi are stare generală bună, tratamentul ambulator se poate reduce la primele două etape, scontându-se pe caracterul autolimitat al diareii. În tabelul 11.3. sunt prezentate cele mai acceptate opţiuni terapeutice în funcţie de etiologie – care, în afara unui context epidemiologic recunoscut, se limitează la presupuneri, la tabloul clinic (care nu este patognomonic pentru nici un fel de variantă etiologică) şi la experienţa personală a pediatrului.

Tabelul 11.3. Tratamentul antibiotic în principalele enteroinfecţii bacteriene la copil (după L.K. Pikering, modificat. J. Pediatr., 1991, 118, 4, part2, 118-128)

Manifestări clinice Etiologie	Agent antimicrobian	Doza
Salmonella – purtător	- nu -	- nu -
– gastroenterită acută (nou născut, malnutriţie, sindroame imunodeficitare) – gastroenterită + bacteriemie	Ampicilină *sau*	35 mg/kg (max. 1 g) la fiecare 4 ore, i.v., timp de 2 săptămâni
	Cloramfenicol *sau*	20 mg/kg (max. 1 g) la fiecare 6 ore, i.v. sau oral timp de 2 săptămâni
	TMP – SMX *sau*	TMP 5 mg/kg (max. 160 mg) – SMX 25 mg/kg (max. 800 mg) la fiecare 12 ore, oral, 2 săptămâni
	Ceftriaxon *sau*	100-150 mg/kg/zi administrare la 12 ore, 2 săptămâni (max. 4 g/zi)
	Cefotaxim	200 mg/kg/zi administrate la 6 ore, timp de 2 săptămâni (max. 12 g/zi)
– idem + supuraţie localizată (osteomielită)	idem ca mai sus *sau* Ciprofloxacină	Durata tratamentului 4-6 săptămâni, 500 mg de 2 ori/zi (30 mg/kg/zi)
Shigella – gastroenterită, colită acută	TMP – SMX	TMP 5 mg/kg (max. 160 mg) + SMX 25 mg/kg (max. 800 mg) la fiecare 12 ore, oral sau i.v., timp de 5 zile
	Ampicilina	20 mg/kg oral sau i.v. la fiecare 6 ore, timp de 5 zile (max. 500 mg i.v. la 6 ore)
	Acid nalidixic	55 mg/kg/zi la 6 ore (divizat) timp de 5 zile
	Norfloxacina	400 mg de 2 ori/zi, 3-5 zile (30 mg/kg/zi)
	Ciprofloxacina	500 mg de 2 ori/zi (30 mg/kg/zi) – 5 zile
E. coli – enterotoxigen sau invaziv	Ca mai sus	Durata tratamentului poate fi de 3 zile
Cl. dificile – colita pseudomembranoasă – post antibioterapie	Vancomycine *sau* Metronidazol	5 mg/kg (max. 125 mg) la fiecare 6 ore, timp de 7 zile; 7 mg/kg/oral (max. 500 mg) la fiecare 8 ore, timp de 7 zile
Campylobacter jejuni	nimic sau Eritromicină	10 mg/kg (max. 250 mg) la fiecare 6 ore, timp de 5-7 zile
	Sensibil la Furazolidon, aminoglicozide, quinolone, Cloramfenicol, Tetraciclină	
Yersinia enterocolitica – se vor trata numai septicemiile	Nu necesită tratament (sensibil la Gentamicină, Cloramfenicol, Ciprofloxacină, TMP-SMX)	
Vibrio cholerae	Tetraciclină *sau*	10 mg/kg (max. 250 mg) la fiecare 6 ore, timp de 3-5 zile
	TMP-SMX	TMP 5 mg/kg (max. 160 mg) + SMX 25 mg/kg (max. 800 mg) la fiecare 12 ore, oral sau i.v. timp de 5 zile

În concluzie, în afara unor situaţii epidemiologice speciale, identificabile anamnestic, în afara vârstelor foarte mici (inclusiv nou născutul) sau a stărilor de malnutriţie severă preexistentă îmbolnăvirii, majoritatea cazurilor de diaree acută la sugari, neetichetate etiologic, care îmbracă forme de gravitate mică sau medie, pot fi tratate ambulator, internarea fiind rezervată cazurilor severe sau situaţiilor particulare anterior citate. O minimă măsură de prudenţă impune recoltarea unei coproculturi înainte de începerea oricărui tratament şi urmărirea atentă a sugarului în primele 24 de ore de la îmbolnăvire, pentru a ne asigura de autenticitatea măsurilor de înlocuire a pierderilor hidroelectrolitice. Prin frecvenţa lor deosebită, diareile acute solicită mult cabinetele medicale din ambulator şi sunt mari consumatoare de timp şi bani pentru medicamente şi preparate antidiareice.

Principii de preparare a produselor dietetice de realimentare în diaree

Zeci de ani, în pediatria clasică s-a utilizat principiul acidulării preparatelor dietetice destinate realimentării după diaree, precum şi principiul adausului a două glucide. Nici una dintre aceste dogme din dietoterapie, care au guvernat pediatria vreme de o jumătate de secol, nu mai este acceptată.

Produsele dietetice (aliment-medicament) au devenit din ce în ce mai sofisticate şi mai scumpe şi, prin compoziţia lor şi originea principiilor nutritive, unele sunt numite „lăpturi" numai datorită extensiei de termeni.

Se are în vedere ca aceste preparate industriale să poată asigura nevoile nutriţionale ale sugarului, să includă toate principiile nutritive, săruri minerale şi vitamine în proporţii adecvate, să asigure un necesar caloric adecvat vârstei şi care să poată fi administrat într-un volum adaptat necesarului de lichide, să aibă o sarcină osmotică compatibilă cu funcţionalitatea redusă a rinichiului la această vârstă, să aibă un gust plăcut pentru a fi acceptat de sugar şi mamă şi să conţină lactoză în cantitate mică sau deloc, respectând astfel intoleranţa la lactoză caracteristică în cursul infecţiilor enterale.

De obicei, se fac modificări şi asupra lipidelor, care sunt mai frecvent de origine vegetală. Cu cât sunt mai noi, produsele sunt mai sofisticate şi mai riguros concepute, producătorul încercând să creeze un aliment capabil să rezolve situaţiile clinice cele mai complexe. Produsele dietetice de realimentare în diaree s-ar putea clasifica, după *sursa de proteină*, în trei subcategorii.

Produsele dietetice având la bază proteinele din lapte: Humana H, Humana H + MCT, Milupa HN 25, Morinaga NL_{33} constituie prima subcategorie. Indicaţia generală o reprezintă toate cazurile de diaree în care nu se suspicionează alergie la proteinele laptelui de vacă.

O altă sursă de proteine este reprezentată de cazeina hidrolizată enzimatic. Cazeina este tratată special pentru a deveni hipoalergenică. De obicei, se adaugă cistină, tirozină şi triptofan, pentru a echilibra balanţa aminoacizilor şi a face produsul mai apropiat de nevoile copilului. Această sursă de proteină este folosită în produsele Nutramigen şi Progestemil (Mead Johnson) cu indicaţie majoră în alergia la proteinele laptelui de vacă.

În fine, o a treia sursă de proteină este soia. Aceste produse dietetice sunt lipsite de lactoză şi au conţinut exclusiv în lipide vegetale. Având o sursă de proteine vegetale, par optime pentru tratamentul alergiilor la proteinele laptelui de vacă şi intoleranţa concomitentă la lactoză. Pentru îmbunătăţirea calităţii proteinelor se adaugă de obicei metionina. Gama produselor de soia este foarte largă. Citâm doar câteva: Nutrisoya, Alsoy, Prosobee, Nutrilon Soya, Milupa Som.

Lipidele din produsele dietetice sunt parţial vegetale (Humana H) sau total vegetale (Milupa HN 25, Prosobee). Sursa vegetală este reprezentată de soia, nucă de cocos, ulei de porumb. Majoritatea lipidelor sunt MCT (*medium chain triglyceride*). Aceste trigliceride cu lanţuri medii sunt recomandate în toate situaţiile clinice în care lipidele cu lanţuri lungi sunt malabsorbite. S-a demonstrat chiar că MCT favorizează şi absorbţia trigliceridelor cu lanţuri lungi.

MCT conţin acizi graşi cu lanţuri de carbon mai scurte decât în alimentaţia tradiţională (3/4 au C_8 şi 1/4 au C_{10}). Principalul avantaj în absorbţia MCT este acela că ele nu necesită bilă pentru a fi emulsionate, sunt mai rapid şi mai uşor hidrolizate decât cele cu lanţuri lungi, iar acizii graşi sunt absorbiţi direct în sistemul port. De aceea, MCT au indicaţie absolută în tratamentul sindroamelor de malabsorbţie: celiachie, fibroză chistică, rezecţie intestinală.

Glucidele, alături de proteine, constituie cheia de boltă a produselor dietetice de realimentare. Pentru a respecta scăderea activităţii lactazelor din timpul enteritelor acute, produsele dietetice au un conţinut scăzut în lactoză (3,2% Humana H, 0,3% Humana H + MCT) sau sunt total lipsite de lactoză (Morinaga NL_{33}). Pentru păstrarea raportului optim între diferitele principii nutritive şi pentru a se asigura un aport caloric adecvat, lactoza, principalul glucid din lapte, trebuie înlocuit cu o altă sursă de glucide. Aceasta poate fi dextrinmaltoza sau amidonul (Humana SL); glucoză, fructoză şi amidon (Humana H); zaharoză, glucoză, fructoză şi galactoză (Humana H + MCT).

Orice produs dietetic care nu conţine lactoză devine indicat în galactozemie.

Produsele dietetice moderne oferite de firma Mead Johnson conţin polimeri de glucoză (Nutramigen, Progestemil). Aceşti polimeri nu ating dimensiunile din

amidon şi conţin molecule mai mici, cum ar fi maltotrioza, maltoza şi oligozaharide. Aceşti polimeri urmează a fi hidrolizaţi de enzimele izomaltaza, maltaza şi glucoamilaza (vezi fig. 11.8.) şi transformate în molecule de glucoză uşor de absorbit. Se pare că şi amilaza salivară contribuie la digestia polimerilor de glucoză. Aceste enzime sunt mai puţin afectate în timpul infecţiilor digestive, când lactoza şi sucroza devin greu digerabile prin scăderea activităţii lactazei şi sucrazei. În aceste cazuri, utilizarea polimerilor de glucoză constituie soluţia optimă. Au marele avantaj că nu sunt alergenici şi nici nu dezvoltă osmolaritate mare. Principiul pentru care au fost utilizaţi a fost acela că mecanismul enzimatic de digestie a acestora este mai greu succeptibil de a fi alterat în cursul diareii.

În fine, problema osmolarităţii produselor dietetice interesează pediatrul (în special dacă urmează să recomande produsul prematurilor), mai ales dacă osmolaritatea acestora tinde să se depărteze prea mult de posibilitatea de încărcare redusă a rinichiului sugarului mic. Reamintim aici că osmolaritatea laptelui de mamă este de 187 mOsm/l, a laptelui de vacă 287 mOsm/l, în timp ce un produs dietetic ca Morinaga NL_{33} are o osmolaritate de numai 170 mOsm/l, excluzându-se astfel total riscul diareii osmotice, care rămâne apreciabil la produsul AL 110. Prosobee are, de asemenea, osmolaritate de 180 mOsm/l, în timp ce Nutramigen şi Progestemil au 290 mOsm/l.

GASTROENTEROCOLITA ACUTĂ GRAVĂ

Diareea acută cu sindrom de deshidratare >10%

Criteriul de gravitate a diareii acute este reprezentat de asocierea sindromului acut de deshidratare cu pierdere în greutate >10%, având consecinţe hemodinamice (colaps anhidremic). Gravitatea diareii se judecă şi în funcţie de vârsta sugarului (mai gravă la nou născut şi sugarul din primul trimestru de viaţă), de starea de nutriţie (mai gravă la distroficul de grad II şi III), de condiţiile epidemiologice (mai grav dacă diareea s-a declanşat într-o colectivitate de copii mici: secţie de spital, leagăn, creşă).

Gravitatea diareii se apreciază clinic (nu necesită nici un examen de laborator) pentru încadrarea în criteriile de gravitate. Se vor avea în vedere afectarea stării generale, impactul deshidratării asupra greutăţii (pierdere în greutate de 10-15%, survenită brusc), numărul şi frecvenţa scaunelor, apariţia sindromului cardiovascular sau neurologic (tulburarea de conştienţă, agitaţie, convulsii, comă). Alimentaţia artificială înainte de îmbolnăvire constituie un element de prognostic nefavorabil.

Deşi enterita cu rotavirus poate conduce la deshidratare acută, majoritatea covârşitoare a gastroenteritelor

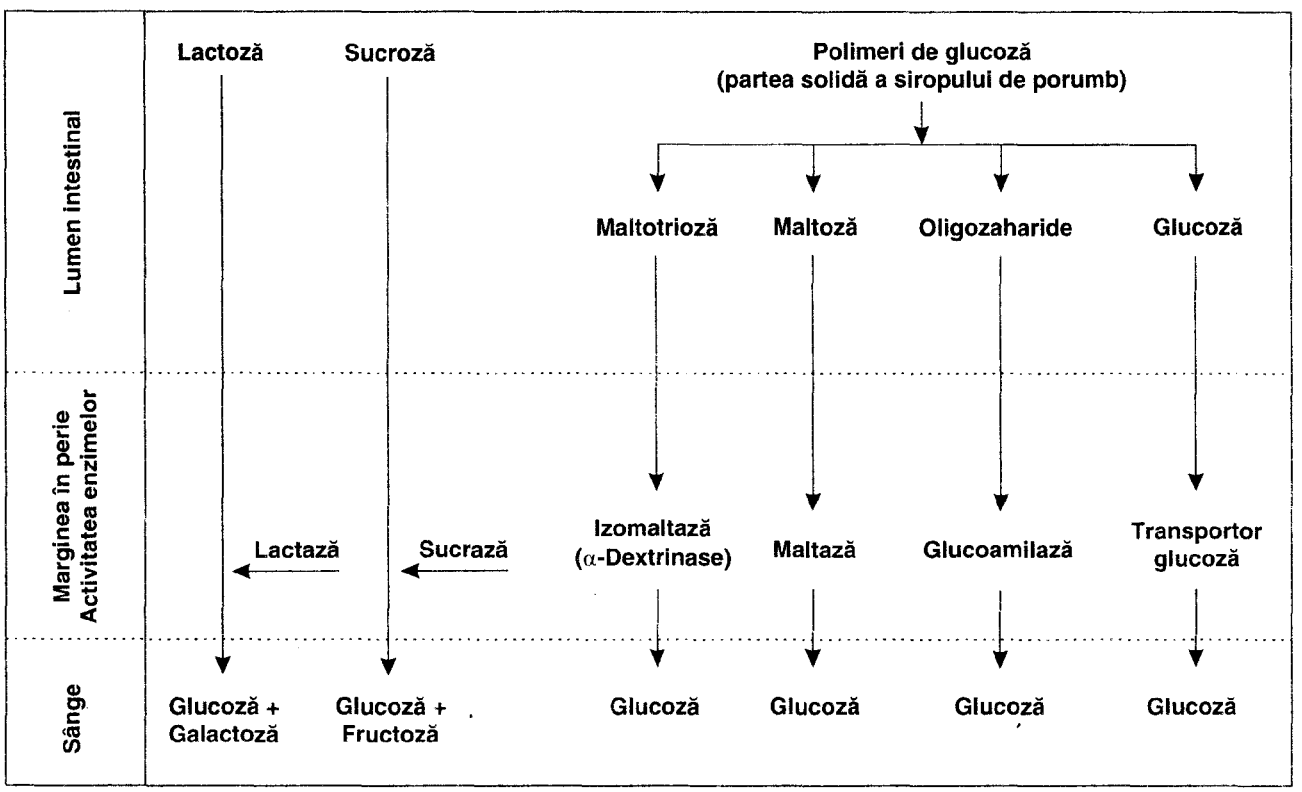


Fig. 11.8. Schemă privind digestia şi absorbţia comparative ale diferiţilor compuşi glucidici din lăpturi dietetice.

grave în condiţiile sanitare ale ţării noastre trebuie considerate *a priori* infecţii enterale cu germeni gram negativi, cu risc crescut de diseminare hematogenă (germeni enteroinvazivi).

Diareea acută gravă este o formă clinică a entităţii descrise în capitolul anterior şi preferăm denumirea de gastroenterocolită acută gravă pentru a sublinia caracterul infecţios şi inflamator al bolii, precum şi implicarea tubului digestiv în totalitate. Tratarea acestei entităţi clinice într-un capitol special se datoreşte prognosticului ei grav şi măsurilor terapeutice diferite ce trebuie întreprinse de urgenţă, cheia de boltă a tratamentului fiind rehidratarea hidroelectrolitică parenterală. *Gastroenterocolita acută gravă necesită spitalizare obligatorie în secţii de terapie intensivă.*

În cărţile vechi de pediatrie, de inspiraţie franceză, această afecţiune era denumită toxicoza de exsicaţie, dorind să se sublinieze prin această denumire vechea părere că gravitatea deosebită se datoreşte acţiunii toxinelor microbiene (rolul lor a fost intuit la începutul secolului XX), la care s-a adăugat termenul de exsicaţie, prin care se recunoştea rolul deshidratării în conturarea tabloului clinic grav. Termenul de deshidratare apare în materialele ştiinţifice abia la începutul acestui secol. Denumirea de toxicoză se menţine încă în limbajul pediatric din ţara noastră, dar el este desuet, demodat şi niciodată citat în literatura modernă anglo-saxonă.

Etiologia gastroenterocolitelor acute grave nu este diferită de cea a diareilor acute, dar sunt mai frecvent incriminaţi germenii cu acţiune enteroinvazivă şi diseminare hematogenă (*Salmonella, E. coli* enteroinvaziv). În mod excepţional, *Giardia lamblia* ar putea fi incriminată în producerea unui tablou clinic atât de grav. De cele mai multe ori, infecţia nu rămâne cantonată la nivelul tubului digestiv şi bacteriemia este aproape regula, astfel că se poate vorbi de *enterosepsis* (aşa cum urologii încetăţenesc termenul de urosepsis).

În afară de virulenţa germenilor şi tendinţa la diseminare hematogenă, nota de gravitate este dată de coroborarea mai multor factori de risc, dintre care reamintim vârsta mică (sub 3 luni), prematuritatea, malnutriţia preexistentă, alimentaţia artificială, noţiunea de colectivitate de sugari (în special secţii de nou născuţi sau de pediatrie, insuficient supravegheate epidemiologic). Este surprinzător cât de mulţi dintre aceşti factori favorizanţi, la care se adaugă deficienţe ale apărării imune, sunt regăsiţi în anamneza copiilor cu gastroenterocolită acută gravă.

Fiziopatologia deshidratării acute. Este curent folosit în limbajul pediatric actual termenul de SDA (sindrom de deshidratare acută).

Pentru a înţelege mecanismul patogenic şi tulburările fiziopatologice din SDA, ca şi bazele tratamentului, vom prezenta câteva date de metabolism hidroelectrolitic şi acido-bazic la nou născut şi sugar.

Se ştie că apa totală reprezintă 60% din greutatea corpului la adult şi 70-75% la nou născut şi sugar, prematurul având chiar 80% apă.

Apa este repartizată în organism în două sectoare mari:

A. Lichidul extracelular sau ***apa extracelulară*** care alcătuieşte 20-27% din greutate la adult şi 35-40% la nou născut şi sugar. Prematurul are 40-50% apă în sectorul extracelular. Se observă un volum mare al spaţiului extracelular la nou născut şi sugar.

Lichidul extracelular include, la rândul său, mai multe compartimente:

1. *Compartimentul intravascular* – volemia (plasma + limfa) care reprezintă 6-8% (80 ml/kg la sugar);
2. *Spaţiul interstiţial* în care se află un ultrafiltrat plasmatic care scaldă celulele – adevăratul mediu intern al organismului, subdivizat în 3 categorii:
   a. Lichidul interstiţial cu schimb rapid – 15%;
   b. Lichidul interstiţial cu schimb lent – 8-10%;
   c. Lichidul transcelular din articulaţii, LCR, lichid peritoneal, pericardic, mediile oculare, secreţiile digestive – 2%.

B. Lichidul intracelular reprezintă 33% din greutate la adult şi 33-35% la sugar. Cele două sectoare sunt separate între ele de membrana celulară. Compoziţiile ionice ale acestor două tipuri de lichide sunt total diferite, conţinând electroliţi sub formă de cationi (+) şi anioni (–), în cantităţi diferite, alcătuind „scheletul ionic al organismului" (tabel 11.4.).

Apa circulă liber între aceste compartimente, prin traversarea peretelui capilar şi a membranei celulare, respectând legile osmozei, în schimb electroliţii nu circulă liber, ci prin intermediul pompelor cationice. Între lichidul intracelular şi cel interstiţial se produc intense schimburi hidroelectrolitice. Subliniem că toate membranele celulare au permeabilitate selectivă, permiţând trecerea liberă a anionilor, dar nu şi a cationilor (cu excepţia potasiului, care circulă liber în ambele sensuri). Ionii circulă datorită unor pompe ionice cu consum de ATP, care asigură expulzia permanentă a sodiului din celule, unde are tendinţa să pătrundă lent.

Între plasmă şi lichidul interstiţial, schimburile electrolitice se fac prin membrana capilară, permiţând trecerea liberă a apei şi ionilor pe baza legilor difuziunii şi osmozei, dirijate de gradientele de concentraţie.

Tabel 11.4.

Lichid extracelular	*Lichid intracelular*
Na = 143 mEq/l	K = 141 mEq/l
K = 5 mEq/l	Na = 10 mEq/l
Ca = 5 mEq/l	Ca = 2 mEq/l
Mg = 3 mEq/l	Mg = 26 mEq/l

Conţinutul în sodiu al lichidului interstiţial este indicele stării de hidratare a organismului. Se ştie că pentru realizarea proceselor biochimice trebuie menţinută o presiune osmotică constantă de 7,7 atm sau 288-300 mOsm şi un pH constant, de 7,4.

Pentru a menţine o osmolaritate constantă, organismul face eforturi deosebite, mai ales pe seama mecanismelor de reglare a volumului, care au o *„poziţie de cerşetor"* pe lângă osmoreglare.

Atât osmoreglările cât şi reglările de volum se fac cibernetic la nivelul organismului, controlându-se printr-un mecanism de *feed-back*.

Reamintim că un sistem cibernetic biologic dispune de: un stimul, un receptor, un agent modificator şi un organ terminal asupra căruia acţionează agentul modificator.

În cazul osmoreglării:

a. Stimulul este natremia – principalul ion extracelular şi, în acelaşi timp, indicatorul stării de hidratare a organismului.
b. Receptorii sunt osmoreceptorii din hipotalamus, foarte sensibili, putând să perceapă variaţii ale osmolarităţii de ± 2% (1,5% pentru spaţiul extracelular şi 0,8% pentru spaţiul intracelular).
c. Agentul modificator este hormonul antidiuretic ADH, octapeptid secretat de nucleii hipotalamici supraoptici şi paraventriculari – produs de neurosecreţie şi înmagazinat în retrohipofiză, unde este stocat şi va fi descărcat în condiţii de deshidratare, de fapt creştere a osmolarităţii lichidelor extracelulare.
d. ADH acţionează asupra organului terminal care este tubul contort distal şi colector renal. La acest nivel, ADH controlează clearance-ul apei libere, prin stimularea resorbţiei de apă. Acţiunea sa va fi mediată de creşterea AMPc, prin intervenţia adenilciclazei. Se revine la osmolaritate normală prin oligurie.

Osmoreglarea este cuplată cu reglarea volumului, care are acelaşi principiu cibernetic. Variaţiile de volum ale apei organismului sunt sesizate de volum-receptorii din carotida internă, care transmit informaţia centrului volemiei din hipotalamus care, la rândul său, acţionează pe cale nervoasă asupra corticosuprarenalei, determinând hipersecreţia de aldosteron, care creşte retenţia de sodiu şi, secundar, de apă. Variaţiile de volum sunt sesizate şi de celulele mioepiteliale juxtaglomerulare din arteriola aferentă a glomerulului renal, cu declanşarea secreţiei de renină şi intervenţia sistemului renină-angiotensină şi deci a aldosteronului.

În concluzie, apa şi electroliţii sunt reglaţi prin două categorii de intervenţii:

1. Intervenţii instantanee – rapide care apără osmolaritatea, reprezentate de:
   a. Scoaterea apei din celulă prin gradientul osmotic;
   b. Mecanismul de sete (greu de exprimat la sugar), cu centrul în hipotalamusul ventromedian, ale cărui celule deţin funcţii de volum-receptori;
2. Reglări lente endocrine, controlate cibernetic.

Sugarul se deshidratează nu numai prin diaree şi vărsături, ci şi în alte condiţii patologice, pentru că:

1. Raportat la greutate, sugarul este mai bogat în apă decât adultul (70-80% faţă de 60%). Raportat însă la suprafaţa corporală, sugarul este mult mai sărac în apă per kg, sugarul având o suprafaţă de 2,6 ori mai mare decât adultul.
2. Sugarul prezintă şi imaturitate renală, având capacitatea de concentrare redusă (700-800 mOsm faţă de 1500 la adult) şi, deci, nu poate economisi apa. Deficienţa de concentrare poate fi atribuită unui filtrat glomerular redus, scurtimii ansei Henle, deficienţei de secreţie a ADH.
3. Rapiditatea mişcărilor apei este invers proporţională cu vârsta, apa extracelulară sau apa de rezervă fiind epuizată de 3-4 ori mai rapid la sugar faţă de adult. Sugarul înlocuieşte zilnic jumătate din lichidul extracelular, în timp ce adultul numai 1/7 (schimb la 7 zile).

Indiferent de cauză, consecinţa sindromului de deshidratare acută este spolierea hidrică şi electrolitică a organismului, la care în final se adaugă şi dezechilibrul acido-bazic. Pentru a rezulta consecinţe grave, pierderea de apă trebuie să fie mare (>10% sau peste) şi să se producă rapid (24-48 de ore). Pe lângă apă, se pierde şi o cantitate de săruri. Pentru orientare, în tabelul 11.5. sunt figurate pierderile de electroliţi la fiecare 100 ml de lichid pierduţi.

Foarte important de reţinut:

Fiziopatologic, în funcţie de raportul pierderilor de sodiu şi apă, deshidratările se împart în trei categorii:

a. deshidratări hipertone: Na^+ seric ≥ 150 mEq/l;
b. deshidratări izotone: Na^+ seric = 130-150 mEq/l;
c. deshidratări hipotone: Na^+ seric ≤ 130 mEq/l.

Se realizează două tipuri de deshidratare:

A. Deshidratarea prin pierdere predominentă de apă (apoasă) (hipertonă sau exsicoza simplă).
B. Deshidratarea prin pierdere predominentă de sare (salină) (hipotonă sau exsicoza cu pierdere de sare).

1. SDA hipertonă este consecinţa unei pierderi predominente de H_2O şi apare în următoarele condiţii clinice: aport insuficient (anorexie, disfagie, sugar neglijat, căldură excesivă, comă neglijată) sau pierderi excesive de apă aproape pură, prin perspiraţie cutanată

Tabel 11.5. Pierderi electrolitice în mEq la 100 ml lichid pierduţi

	Na	K	Cl
Vărsături	10	2	10
Diaree	6	6	6
Hipertermie	2	2	2

Tabel 11.6. Principalele cauze de deshidratare acută la nou-născut şi sugar

Pierderi excesive de apă şi electroliţi			**Insuficienţa de aport**
Pierderi digestive	***Pierderi renale***	***Pierderi cutanate şi pulmonare***	
Gastroenteritele acute, virale sau bacteriene	Insuficienţa renală cronică	Hipertermie	Sugar neglijat
	Uropatii obstructive	Şoc caloric	Coma neglijată
Vărsături frecvente (indiferent de etiologie)	Diabet insipid	Hiperventilaţie (bronhopneumonii-toxicoza de hiperventilaţie)	Erori dietetice
	Insuficienţă corticosuprarenală		Adipsie
Aspiraţii gastrice prelungite	Diabet zaharat	Arsuri	Postoperator (bolnavi nehidrataţi)
	Tubulopatii	Căldură excesivă	
Fistule digestive	Administrare prelungită de diuretice		

şi pulmonară în bolile febrile (bronhopneumonii), vărsături incoercibile, diarei severe, fistule digestive, aspiraţii gastrice, poliurie insipidă, administrarea de soluţii hipertone. În bolile diareice, acest tip de deshidratare este rar întâlnit în ţara noastră.

Consecinţele biologice sunt următoarele:

– se pierde predominant apa din spaţiul extracelular;

– apare hipernatremie, deci hipertonia lichidului extracelular şi hemoconcentraţie;

– osmoreceptorii hipotalamici semnalează hipertonia lichidului extracelular, prima reglare fiind cea osmotică, cu scoaterea apei din celulă şi trecerea ei din spaţiul extracelular (mecanism ineficient). Mecanismul de sete care ar trebui să intervină este de asemenea ineficient. Apare, în consecinţă, deshidratare intracelulară cu alterarea mecanismului celular şi fuga ionului K^+ din celulă. A treia reglare este realizată de intervenţia ADH, cu reţinerea de apă la nivelul tubului renal, cu oligurie consecutivă şi creşterea retenţiei azotate prin scăderea eliminării. Umoral se evidenţiază hemoconcentraţie cu creşteri ale hematocritului, proteinemiei şi hemoglobinei, hipernatremie şi hipercloremie. Colapsul hipovolemic, anhidremic apare tardiv, iar decesul se produce prin stop respirator. În SDA hipertonă, corectarea prea rapidă a spaţiului intracelular conduce frecvent la edem cerebral şi pulmonar. Tabloul clinic este dominat de sete vie şi manifestări neurologice.

2. SDA hipotonă (cel mai frecvent tip de SDA în ţara noastră) apare frecvent în diareile acute severe, mucoviscidoză, vărsături sau aspiraţie gastrică prelungită, nefrite cronice cu pierdere de sare, insuficienţă corticosuprarenală, diabet, regimuri alimentare fără sare la arşi în primele 3 zile etc. Consecinţele pierderii predominante de sodiu ($Na^+ < 130$ mEq/l) sunt:

– hiponatremia spaţiului extracelular, cu semnalizarea imediată de către osmoreceptori a scăderii presiunii osmotice;

– prima reglare este cea osmotică, cu fuga apei în celulă, cu hiperhidratare celulară care agravează SDA extracelulară (paradox fiziologic);

– hipotonia osmotică extracelulară inhibă secreţia de ADH şi, paradoxal, iniţial se pierde apă la nivel renal, se accentuează SDA (al doilea paradox); apare oliguria;

– fuga apei în spaţiul intracelular determină hiperhidratare intracelulară şi apariţia de semne neurologice (comă şi convulsii) prin edem cerebral acut;

– colapsul hipovolemic şi anhidremic apare precoce, este sever. Decesul este datorat colapsului vascular;

– umoral, în SDA hipotonă apar hipovolemie şi hemoconcentraţie, cu creşterea marcată a hematocritului, hemoglobinei şi proteinemiei, hiponatremie (Na^+ <130 mEq/l, scăderea marcată a HCO_3^-).

Mecanismul deshidratării acute grave survenite în cursul evoluţiei gastroenterocolitei nu este greu de presupus. Conduc la deshidratare pierderile digestive cuplate cu imposibilitatea înlocuirii lor eficiente (anorexie, vărsături incoercibile, lipsa de cunoştinţe elementare medico-sanitare). Viteza cu care se deteriorează echilibrul hidroelectrolitic la sugar nu are echivalent la nici o vârstă; de aceea, se poate spune că diareea acută cu deshidratare >10% este o afecţiune tipic pediatrică şi tabloul clinic poate fi reprodus în clinica adultului numai în cazurile grave de holeră.

Clinica. Sugarul deshidratat peste 10% prin pierderi digestive (diaree ± vărsături) are de obicei vârsta sub 3 luni, deşi există cazuri de deshidratare acută şi peste vârsta de 6 luni, mai ales la sugarul malnutrit. Copilul a scăzut brusc în greutate, >10% (maxim 15-18%).

Starea generală este alterată. Atrag atenţia culoarea cenuşiu-pământie a tegumentelor, uneori cianoza francă, apărută prin tulburări hemodinamice cu implicaţii asupra circulaţiei periferice. Timpul de recolorare întârziat este caracteristic colapsului hipovolemic.

Faciesul bolnavului este considerat caracteristic: imobil, cu ochi înfundaţi în orbite, încercănat, încruntat, suferind, cu accentuarea şanţului nazo-genian, nas ascuţit. Fontanela anterioară este deprimată.

Pliul cutanat este persistent, cu aspect de „cârpă udă". Semnul este căutat de obicei la nivelul abdomenului, dar turgorul flasc poate fi demonstrat la toate segmentele.

Aspectul de „cocă" sau scleredem este obişnuit mai ales la nou născut şi trebuie considerat semn de gravitate.

Sugarul are polipnee (> 60 respiraţii/minut), respiraţiile sunt superficiale, fără modificări stetacustice pulmonare sau tuse (dispnee *sine materia* în cărţile clasice), exprimând acidoza metabolică gravă, caracteristică sindroamelor acute de deshidratare severă.

Examenul aparatului cardiovascular evidenţiază tahicardie cu puls periferic filiform, greu perceptibil, extremităţi reci, cianotice (indiferent de anotimp), timp de recolorare întârziat. Dacă se măsoară tensiunea arterială cu manşete adecvate vârstei, se constată hipotensiune.

Suferinţa aparatului digestiv, deşi primar afectat (*primum movens*), nu domină simptomatologia clinică, elementul de gravitate fiind sugerat de afectarea celorlalte organe şi sisteme. Anorexia sau, din contră, setea vie (în funcţie de tipul de deshidratare, hipertonă, respectiv hipotonă), vărsăturile uneori incoercibile (punând probleme de diagnostic diferenţial cu o meningită concomitentă survenită în cadrul diseminării hematogene din enterosepsis) sau modificările de consistenţă ale scaunelor nu lipsesc niciodată. Buzele uscate, roşii, carminate şi limba aspră, cu depozite bruncenuşii atestă suplimentar starea de deshidratare. Frecvent se notează sfincter anal beant sau prolaps anorectal net.

Meteorismul toxic devine evident mai ales după primele ore de perfuzie (la internare, sugarul are de obicei abdomenul excavat, „supt"). Liniştea ausculatorie a abdomenului permite excluderea formală a abdomenului acut chirurgical, care intră totdeauna în discuţie, deoarece radiologic apar anse foarte dilatate şi nivele hidroaerice descrise clasic în peritonită. Perforaţia intestinală prin efracţia la nivelul ulceraţiilor enterice nu este excepţională (mai probabilă în enterocolita ulceronecrotică a nou născutului) iar aerul din cavitatea peritoneală este greu de evidenţiat clinic (abdomenul este hipersonor din cauza meteorismului toxic – ileus paralitic).

Toate organele şi sistemele sunt sever afectate de sindromul acut de deshidratare şi bolnavul nu pune numai probleme „digestive".

Scăderea volumului circulant conduce la tulburări de irigaţie a rinichilor, având drept consecinţă oligoanurie (adesea primul semn care alarmează familia), urini hipercrome şi, adesea, retenţie azotată. Insuficienţa renală acută de cauză prerenală nu se însoţeşte în aceste cazuri de edeme; eventualele edeme asociate (există situaţii clinice în care se constantă concomitent semne grave de deshidratare şi edeme la membrele inferioare) au de obicei altă explicaţie (hipoproteinemie asociată, preexistentă, plauzibilă la un sugar multiplu neglijat).

Oliguria, care trebuie interpretată ca o măsură de salvare aruncată în joc de organism, pentru a salva ceva din pierderile digestive, nu este niciodată suficient de eficientă, în schimb contribuie la apariţia şi agravarea acidozei metabolice. Primul semn că măsurile de rehidratare au fost eficiente este reapariţia diurezei. Micţiunile vor fi monitorizate la sugarul deshidratat; neinstalarea diurezei, precum şi apariţia edemelor monstruoase în perioada de rehidratare semnalează o gravă complicaţie a deshidratării la vârstele mici (tromboza venelor renale sau necroza corticală bilaterală).

Sistemul nervos este sever afectat. Fenomenele de edem cerebral hiponatremic se manifestă cu tulburări ale stării de conştienţă, mergând până la comă, convulsii hiponatremice şi, ulterior, în perioada care urmează rehidratării, posibile convulsii hipocalcemice (tetania postacidotică). Deshidratarea hipertonă determină convulsii hipernatremice şi se poate complica cu hematom subdural. Tulburarea reflexului de deglutiţie în coma severă face imposibilă rehidratarea orală.

Examene de laborator. Obiectivul principal al examenelor paraclinice este izolarea germenelui responsabil de infecţie (prin metode bacteriologice clasice) şi determinarea *in vitro* a sensibilităţii acestuia la antibiotice.

Al doilea obiectiv este cel al cercetării reactanţilor de fază acută, care atunci când sunt pozitivi probează existenţa unei infecţii sistemice chiar în absenţa unei probe bacteriologice. Au avantajul că pot da informaţii utile imediat, înainte de obţinerea culturilor pozitive şi constituie argumente pentru tratament.

Al treilea obiectiv este evidenţierea tulburărilor biologice care decurg din sindromul acut de deshidratare, utile în conducerea rehidratării parenterale.

Tendinţa la bacteriemie şi diseminare hematogenă a unor infecţii digestive cu germeni enteroinvazivi va fi obiectivată prin recoltarea hemoculturii (mai probabilă de a fi pozitivă în primele zile de la îmbolnăvire) şi a uroculturii. De altfel, pozitivitatea culturilor „centrale" (hemocultura, urocultura, cultura din LCR) este mai semnificativă decât a celor din tractul aerodigestiv (coproculturi), pentru probarea etiologiei bacteriene a infecţiei.

Hemograma poate prezenta modificări semnificative. În afara anemiei intrainfecţioase sau anemiei carenţiale premergătoare îmbolnăvirii, foarte semnificativă este creşterea numărului leucocitelor peste 8000/mm^3, cu neutrofilie relativă sau absolută (> 5000/mm^3) şi cu devierea la stânga a formulei leucocitare. Numărul mic de leucocite (< 5000/mm^3) la un sugar sever infectat are o semnificaţie gravă. Trombocitopenia intrainfecţioasă (asociată sau nu cu sindrom hemoragic) are semnificaţie de gravitate, fiind întâlnită în special în infecţiile severe cu germeni gram negativi.

Se acordă o semnificaţie particulară pozitivării reactanţilor de fază acută (sindrom inflamator biologic),

cum sunt: VSH, proteina C reactivă, fibrinogen, ceea ce poate fi echivalent cu infecţia sistemică chiar în absenţa unor hemoculturi pozitive. În practică, următorii parametri biologici pozitivi pledează pentru infecţie bacteriană enterală cu diseminare hematogenă:

- numărul total de leucocite/mm^3 (> 8000/mm^3);
- numărul absolut de neutrofile (> 5000/mm^3);
- creşterea raportului neutrofile tinere/număr total de neutrofile (devierea la stânga a formulei leucocitare);
- VSH cu valori peste 20 mm/oră;
- proteina C reactivă pozitivă;
- test NBT (NitroBlue Tetrazolium) pozitiv.

Cu excepţia ultimului test, acest „set" de examene de laborator poate fi uşor şi rapid executat în orice laborator de spital, permiţând orientarea rapidă a dignosticului.

Severitatea pierderilor hidroelectrolitice poate fi obiectivată prin ionograma serică, tulburările echilibrului acido-bazic prin determinarea rezervei alcaline sau Astrup, iar insuficienţa renală funcţională, frecvent asociată, prin determinarea ureei, acidului uric şi rezervei alcaline. Dacă este indicat, se practică şi puncţia lombară.

Tratament. Reuşita terapeutică într-o gastroenterocolită acută gravă, care evoluează la un sugar de vârstă mică, cu multiple handicapuri biologice, nu este posibilă decât dacă se asigură spitalizarea bolnavului într-o secţie de terapie intensivă şi dacă se aplică un complex de măsuri de urgenţă.

Gastroenterocolita acută cu deshidratare > 10% trebuie considerată una dintre cele mai mari urgenţe pediatrice.

Se va începe neîntârziat înlocuirea pierderilor digestive pe cale orală cu soluţiile de rehidratare prezentate anterior şi se va asigura un mijloc de transport rapid la spital.

Secvenţa gesturilor terapeutice este următoarea:

I. Tratamentul de urgenţă al sindromului acut de deshidratare, prin rehidratare parenterală.
II. Tratamentul antibiotic parenteral.
III. Corectarea modificărilor biologice asociate (acidoză metabolică, anemie, hipoproteinemie).
IV. Administrarea de gamaglobulină i.v.
V. Iniţierea realimentării cât mai rapide cu preparate dietetice fără lactoză.
VI. Recuperarea nutriţională (frecvent necesară) sau tratamentul altor consecinţe ale gastroenterocolitei grave.

I. Tratamentul sindromului acut de deshidratare > 10%. Se poate estima că rehidratarea orală cu soluţii de rehidratare standardizate nu va fi eficientă, în următoarele situaţii clinice:

- vârsta foarte mică, nou născut;
- vărsături frecvente, incoercibile;
- anorexie severă;
- deshidratare >10%, cu afectarea aparatului cardiovascular (tulburările circulatorii, existente şi la nivelul tubului digestiv, fac improbabilă absorbţia lichidelor ajunse la nivelul jejunului);
- tulburările stării de conştienţă şi tulburările de deglutiţie frecvent asociate limitează sau fac imposibil aportul oral;
- numărul foarte mare de scaune, care face ca volumul pierderilor hidro-electrolitice să depăşească 10 ml/kg/oră.

În aceste condiţii, soluţia terapeutică optimă este rehidratarea parenterală, cel mai frecvent într-o venă periferică. Metoda de rehidratare standard aplicată în clinică are următoarele obiective:

1. Înlocuieşte pierderile de apă şi electroliţi calculate la internare;
2. Acoperă nevoile fiziologice;
3. Acoperă pierderile de apă şi electroliţi apărute după începerea tratamentului (dacă pierderile digestive continuă).

Pentru reechilibrare electrolitică şi acido-bazică folosim următoarele soluţii: glucoza 5% şi 10% în soluţie, NaCl 58,5‰ (1ml = 1mEq), KCl 74‰ (1ml = 1mEq), $NaHCO_3$ 84‰ (1ml = 1mEq) şi o soluţie macromoleculară de tipul Dextran, Macrodex, Rheomacrodex, Plasmagel, Marisang, albumina umană etc.

Nevoile fiziologice de lichide în 24 de ore sunt următoarele: apă 80-100 ml/kg/24 ore, Na^+ 1-2 mEq/kg/24 ore, K^+ 1mEq/kg/24 ore, Ca^{++} 1 mEq/kg/24 ore (Ca gluconic 10%: 2 ml = 1 mEq).

Gesturile terapeutice vor trebui ierarhizate astfel:

a) Internarea de urgenţă a copilului şi abordarea unei vene periferice (denudarea v. cefalice sau a v. bazilice este rareori necesară); în cazuri excepţionale, se poate folosi puncţia şi perfuzia intraosoasă.

b) Tratamentul colapsului hipovolemic şi anhidremic. În primul sfert de oră de la internare, prin introducerea i.v. cu seringa sau perfuzarea rapidă a unei cantităţi de 10-20 ml/kg din soluţia macromoleculară de tipul Dextran, Macrodex sau ser fiziologic. Obiectivul acestei etape este de a umple rapid patul vascular şi a scoate rinichiul din insuficienţa renală funcţională.

c) Tratamentul acidozei metabolice va fi făcut de asemenea i.v., în primele 15 minute, administrându-se bicarbonat de sodiu 84‰, diluat cel puţin de două ori cu glucoză 5%, astfel:

a. Dacă avem dozare de EAB prin metoda AVL, Astrup etc., după formula: BE x greutatea (kg) x 0,3-0,6 (nou născut) = ml bicarbonat de administrat;
b. În lipsa dozării EAB: 3-4 ml/kg de bicarbonat de sodiu 84‰, diluat 1/2-1/3 cu glucoză 5%.

d) Reechilibrarea hidroelectrolitică va avea în vedere calcularea pierderilor, la care vor fi adăugate nevoile fiziologice de apă şi electroliţi. Primele 4 ore de la începerea reechilibrării vor avea ca obiectiv administrarea

i.v. a jumătate din pierderile de apă şi electroliţi calculate. Ne putem orienta după următoarea formulă: glucoză 5% 70-80 ml/kg, Nacl 58,5‰ 3 ml/kg, Ca gluconic 10% 2 ml/kg; KCl nu va fi pusă în perfuzie până la reluarea diurezei;

e) În următoarele 20 de ore vom administra i.v. restul de jumătate din pierderile calculate şi nevoile fiziologice. O formulă orientativă: glucoză 5% 100 ml/kg, NaCl 2 ml/kg, KCl 2 ml/kg, Ca gluconic 2 ml/kg (din soluţii molare);

f) Antibioterapie parenterală după sugestiile din subcapitolul anterior;

g) Vor fi urmărite starea extremităţilor, reluarea diurezei, starea pliului cutanat abdominal, alura ventriculară, modificările de senzoriu;

h) Reechilibrarea electrolitică va fi continuată după datele ionogramei sanguine. De obicei, rehidratarea parenterală prin perfuzie este necesară maxim 24-48 de ore şi, de regulă, perfuzia este continuată cu cantităţi de lichide care asigură nevoile fiziologice, numai pentru continuarea administrării i.v. a antibioticelor.

II. Tratamentul antibiotic parenteral. Acesta va fi început imediat, fără a se aştepta rezultatul bacteriologic. Dacă nu există date obiective referitoare la sensibilitatea germenelui şi autenticitatea infecţiei bacteriene, dar există reactanţi de fază acută pozitivi, eventualitatea unei infecţii bacteriene cu germeni enterali este foarte mare. Se va alege din gama de antibiotice propusă în tabel o asociere „oarbă" de ampicilină şi gentamicină, care acoperă un spectru larg de acţiune. Rezultate sigure şi rapide se obţin cu antibiotice noi de tipul cefalosporinelor de generaţia a treia şi a quinolonelor (care sunt formal contraindicate la sugari în unele date de literatură).

III. Corectarea altor dezechilibre biologice. Înainte de reluarea diurezei, corectarea acidozei metabolice trebuie să constituie o preocupare prioritară. Anemia severă (hemoglobina sub 8 g%) necesită transfuzii (20 ml/kg). Dacă se are în vedere hipoproteinemia asociată sindroamelor de malnutriţie severă se poate folosi sânge izogrup integral. În primele zile de PEV, când aportul oral este limitat de anorexia copilului, mai ales dacă la sugarul cu malnutriţie este obiectivată hipoproteinemia, este utilă administrarea parenterală de hidrolizat proteic (preparatul Päd Pfrimmer, 20-50 ml/kg/zi sau Aminofusin).

IV. Gamaglobulina pentru administrare i.v. în doză de 100-200 mg/kg, chiar într-o singură doză, are avantaje terapeutice remarcabile, în special în enterosepsis la nou născut şi sugarul mic.

V. Realimentarea pe cale orală va fi începută imediat ce este posibil (ameliorarea stării de conştienţă şi reapariţia reflexului de deglutiţie). Aceasta este de obicei posibilă după primele 4 ore de perfuzie, când au fost înlocuite parţial pierderile digestive. Pauza digestivă de 24 de ore (aşa cum se recomandă clasic) este periculoasă. Administrarea precoce de alimente va fi iniţiată în funcţie de caz, de obicei mult înainte de scurgerea a 24 de ore. În experienţa pediatriei româneşti se utilizează încă dieta de tranziţie, cu vegetale antidiareice, îndulcită 5-10% cu glucoză. Despre oportunitatea dietei de tranziţie s-a discutat în capitolul „Diareea acută", dar este probabil că ea se va păstra încă multă vreme în ţara noastră, deoarece există o tradiţie bine încetăţenită.

Esenţial este ca sugarul să primească cât mai rapid lapte dietetic cu conţinut scăzut în lactoză sau total delactozat. Prudenţa excesivă (tributară recomandărilor clasice) nu pare necesară şi nici justificată şi un amestec de 1/2 cu vegetale antidiareice (supă de morcov, mucilagiu de orez) în primele 2 zile satisface toate exigenţele. Avantajul constă în aport protidocaloric adecvat, necesar refacerii mucoasei intestinale. Această atitudine dietetică „liberală" este posibilă dacă celelalte recomandări terapeutice sunt respectate.

Spre deosebire de diareea acută simplă, posibilitatea realimentării cu laptele adaptat pe care sugarul îl primea anterior este exclusă şi prelungirea unei diete cu lapte delactozat pentru o perioadă mai lungă (câteva săptămâni) se impune în convalescenţa unor gastroenterocolite acute grave. Această prudenţă este necesară, deoarece, după o infecţie enterală severă, maldigestia lactozei se prelungeşte pe o perioadă greu de definit prin mijloace obiective. Aportul oral trebuie să asigure 120 kcal/kg începând din zilele 2-3 de tratament.

Consecinţele gastroenterocolitei grave. *Agravarea malnutriţiei*, uneori preexistentă îmbolnăvirii, este posibilă după infecţia enterală gravă, mai ales dacă antibioterapia nu rezolvă rapid factorul infecţios şi dacă diareea se prelungeşte. Dietele restrictive repetate, furnizând un aport protein-caloric insuficient, mai ales dacă nu dispunem de un preparat delactozat de calitate, constituie principala cauză a malnutriţiei.

Prelungirea intoleranţei secundare la lactoză, caracteristică gastroenterocolitei acute grave, mai ales după infecţii severe cu germeni enteroinvazivi, este posibilă, mai ales după îmbolnăviri la vârste foarte mici (nou născuţi, sugari în primul trimestru de viaţă), ceea ce impune administrarea prelungită a preparatelor de lapte delactozat. De obicei, din punct de vedere nutriţional, aceasta nu constituie un impediment, deoarece respectivele preparate sunt bine primite de sugar şi asigură o creştere satisfăcătoare. Rămâne în discuţie momentul înlocuirii lor, care se poate stabili empiric prin tatonare (se încearcă reintroducerea preparatului de lapte cu conţinut normal de lactoză) sau, mai obiectiv, prin biopsie intestinală şi evidenţierea histochimică a dizaharidazelor.

Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă, apărută de novo, postenteritic, a fost de asemenea semnalată. Diagnosticul acestei complicaţii se poate susţine, ca şi

în cazul precedent, prin dispariţia scaunelor diareice după eliminarea proteinelor din laptele de vacă din alimentaţie (înlocuirea laptelui dietetic având ca sursă laptele de vacă, cu lapte preparat din hidrolizat de cazeină sau soia). Enteropatia poate fi confirmată prin biopsie intestinală. Examenul histologic sugerează o reacţie mediată imun, constând din creşterea numărului de eozinofile din submucoasă, afectarea epiteliului vilozitar (atrofie vilozitară de diferite grade) şi alterarea continuităţii barierei mucoasei, cu pierdere de proteine şi sânge în lumenul intestinal. Leziunile intestinale se însoţesc de scăderea activităţii dizaharidazelor. Aceste modificări morfologice dispar într-un interval de 2-5 luni de regim dietetic de excludere a proteinelor laptelui de vacă. Simptomele se pot reinstala (ca şi modificările histologice) la reintroducerea proteinelor din laptele de vacă (fracţiunea alergizantă este beta-lactoglobulina), deci nu este neobişnuit ca după o enterită gravă să se menţină scaunele diareice şi o curbă ponderală nesatisfăcătoare. Se va avea în vedere intoleranţa secundară la lactoză, prin activitatea insuficientă a dizaharidazelor intestinale. Această situaţie clinică poate fi rezolvată dacă se prelungeşte dieta cu lapte delactozat.

Dacă scaunele nu s-au normalizat şi ne-am asigurat că nu este vorba de o reinfecţie cu germeni enterici (plauzibilă la un sugar spitalizat timp îndelungat), se va încerca scoaterea din alimentaţie a proteinelor laptelui de vacă şi administrarea de preparate din soia sau bazate pe hidrolizate de proteine.

INTOLERANŢA SECUNDARĂ LA LACTOZĂ

Laptele, principalul aliment oferit sugarului, este considerat un aliment complex, asigurând nevoile nutriţionale şi calorice ale sugarului. Principalul glucid din lapte este *lactoza*, un dizaharid compus dintr-o moleculă de glucoză şi una de galactoză. Lactoza se sintetizează numai în glandele mamare.

Abia la începutul secolului XX lactoza a fost incriminată drept cauză de diaree, dar prima formulare de diagnostic ca „intoleranţa la lactoză" a avut loc în 1958.

Intoleranţa la lactoză semnifică incapacitatea organismului de a scinda molecula de lactoză, prin funcţionalitatea defectuoasă (sau absenţa) dizaharidazelor. De fapt, în intestinul subţire al mamiferelor au fost identificate trei enzime diferite cu activitate beta-galactozidazică.

Cea mai cunoscută este lactaza neutră (acţionează la pH 5,5-6), situată la nivelul marginii în perie a celulelor epiteliale mature de la nivelul intestinului subţire. Maximum de activitate este regăsit la nivelul jejunului.

Celelalte două beta-galactozidaze nu sunt implicate în digestia alimentelor.

Fiziopatologie. Deficitul de lactază neutră alterează digestia lactozei (scindarea moleculei dizaharidului). Glucidul neabsorbit creşte încărcătura osmotică intraluminală, cu atragerea de lichid în lumenul intestinal şi diaree osmotică.

Lactoza nedigerată, ajunsă în colon, este convertită în acid lactic de către flora intestinală şi scaunele capătă pH acid. Scaunele normale conţin 20-40 mg de acid lactic; în intoleranţa la lactoză, această cantitate creşte la 1000 mg. Creşterea volumului de lichid intraluminal, precum şi aciditatea neobişnuită a scaunelor stimulează motilitatea şi accelerează tranzitul intestinal. Meteorismul abdominal şi flatulenţa se explică prin supraproducţia de CO_2 şi hidrogen de către bacteriile de fermentaţie.

Tabloul clinic al intoleranţei la lactoză se caracterizează prin diaree acută explozivă cu scaune apoase, distensie abdominală, vărsături şi insuficienţa creşterii. Dacă se exclude posibilitatea unui proces inflamator intestinal (gastroenterita infecţioasă), întreaga simptomatologie poate fi controlată numai prin excluderea lactozei din alimentaţie (lapte delactozat sau lapte de soia). Lactaza (beta-galactozidaza) este prima enzimă care îşi scade activitatea şi este ultima care se normalizează după enteritele infecţioase (fig. 11.9.). După gastroenterita gravă survenită în primul semestru de viaţă, deficienţa de lactază se prelungeşte 3-4 luni. Cantitatea de lactoză care induce apariţia scaunelor apoase variază de la copil la copil, obişnuit fiind vorba de intoleranţă parţială la lactoză (sugarul tolerează mici cantităţi de lactoză). Copilul mai mare acuză doar disconfort abdominal, colici, flatulenţă, hiperproducţie de gaze şi distensie abdominală.

Diagnosticul este sugerat anamnestic şi clinic. Simpla încărcare orală cu lapte de vacă integral conduce la reproducerea simptomatologiei. Demonstrarea unei cantităţi de 0,5 mg substanţe reducătoare/100 ml scaun este considerată sugestivă pentru diagnostic, ca şi pH-ul scaunelor sub 6 (testul nu este valabil dacă sugarul primeşte antibiotice pe cale orală, care distrug flora responsabilă de formarea acizilor organici). Testul de încărcare cu lactoză (2 g/kg) este considerat clasic testul cheie pentru diagnostic, deşi, recent, se reduce la determinarea cantităţii de hidrogen în aerul expirat, cu acelaşi scop (determinarea cantităţii de hidrogen se face prin cromatografie în gaz). Cantitatea expirată de hidrogen este mai mare la copiii cu intoleranţă la lactoză. În fine, biopsia intestinală şi determinarea histochimică a activităţii lactazei intestinale confirmă diagnosticul.

Forme clinice. Există o deficienţă congenitală de lactază, debutată clinic de la naştere, foarte rar întâlnită în practică. Prematurii cu greutate mică la naştere au şi ei intoleranţă tranzitorie la lactoză, nivelul lactazei intestinale la această vârstă fiind de 70% din valorile nou născutului la termen. Originea acestei deficienţe este genetică, dar unele observaţii atestă că, dacă se consumă lapte cu conţinut normal în lactoză, cu timpul se stimulează secreţia de lactază.

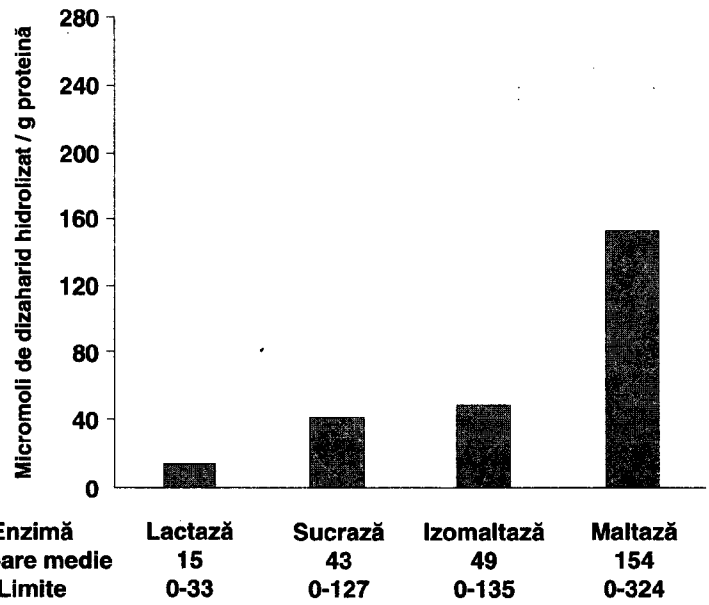


Fig. 11.9. Activitatea dizaharidazelor în mucoasa intestinală la sugarii cu gastroenterită.

Toate bolile intestinului pot interfera activitatea funcţională şi nivelul lactazei. Astfel, după enterita cu rotavirus, enterite bacteriene, diaree intratabilă, celiachie, se instalează deficit de dizaharidază. Tratamentul oral cu neomicină are acelaşi efect. Deficitul a fost semnalat şi în malnutriţia protein-calorică şi după intervenţii chirurgicale pe intestinul subţire în perioada de sugar. După gastroenteritele acute grave, revenirea la normal a activităţii lactazei intestinale are loc după circa 4 luni. Dacă histologia intestinului este normală, fibroza chistică nu se asociază cu deficit de lactază. În celiachia fără aport de gluten, intoleranţa la lactoză dispare după 1-2 luni de tratament.

Tratamentul constă din alimentarea sugarului cu preparate dietetice lipsite de lactoză. Produsele de lapte pot conţine şi ele urme de lactoză, iar iaurtul conţine o cantitate apreciabilă, dar uneori este surprinzător de bine tolerat. O alternativă dietetică ar fi produsele de lapte de soia, care nu conţin deloc lactoză.

ALERGIA LA PROTEINELE LAPTELUI DE VACĂ

Alergia la proteinele laptelui de vacă se caracterizează printr-o reacţie de hipersensibilitate care afectează răspunsul imun şi este generată de proteinele laptelui de vacă. Este necesar să se facă diferenţa între alergie şi intoleranţă la un aliment, intoleranţa fiind de natură nealergică. Intoleranţa la proteinele laptelui de vacă se întâlneşte la 0,3-7,5% dintre copiii normali, dintre care 82% au simptome din primele 4 luni de viaţă şi 89% spre vârsta de 1 an.

Reacţia alergică poate apărea imediat sau cu întârziere şi se manifestă clinic la nivelul pielii, al tractului gastrointestinal sau la nivelul aparatului respirator. Oricare dintre componentele proteice ale laptelui de vacă poate fi la originea acestei alergii dar, cel mai probabil, reacţia alergică apare la betalactoglobulină. Celelalte componente alergice care pot fi incriminate sunt proteinele din zer (alfa-lactoalbumina, lactoferina) şi, mai rar, cazeina.

Reacţiile alergice de tip sensibilitate imediată apar la scurt timp de la ingestie, sunt mediate prin IgE şi, teoretic, pot fi detectate prin RAST. Există însă numeroase reacţii fals pozitive sau fals negative, oricum mai puţine înaintea vârstei de an decât ulterior.

Reacţiile alergice de tip întârziat presupun intervenţia mecanismelor imune mediate celular, dar diagnosticul de certitudine este foarte greu de susţinut.

Alergia la proteinele laptelui de vacă este puţin probabilă dacă nu se asociază un factor de risc familial, care ar putea fi identificat prin anamneză. Riscul este variabil, aşa cum reiese şi din tabelul 11.7.

Astfel, orice sugar mic poate să dezvolte alergie, cu o probabilitate de 5-15%, chiar dacă istoricul familial este negativ. Copilul nu se naşte alergic, dar devine alergic

Tabel 11.7. Riscul alergiei şi ereditatea

Nici un părinte nu este alergic	5-15%
Unul dintre părinţi are alergie	20-40%
Unul dintre fraţi are alergie	25-30%
Ambii părinţi au manifestări alergice	40-60%
Ambii părinţi au acelaşi tip de manifestări alergice	60-80%

foarte curând după naştere, sub acţiunea factorilor de mediu. Cu cât aceştia sunt evitaţi pe cât posibil în primul an de viaţă, cu atât se poate întârzia apariţia manifestărilor clinice, fără să se poată garanta că alergia poate fi definitiv prevenită.

În afara alergenilor alimentari, fumatul pasiv şi contactul apropiat cu animalele de companie (păr din blană, picături de salivă) constituie factori favorizanţi în apariţia alergiei. Existenţa terenului alergic familial este un element anamnestic suficient de sugestiv pentru iniţierea unor măsuri profilactice, cum ar fi prelungirea alimentaţiei naturale şi întârzierea diversificării (în aşteptarea maturării sistemului imun) sau diversificare cu alimente hipoalergenice.

Manifestările clinice din alergia la proteinele laptelui de vacă se pot întâlni la nivelul pielii (eczema sugarului, prima manifestare alergică), la nivelul aparatului digestiv (vărsături, diaree, colici, creştere nesatisfăcătoare) sau la nivelul aparatului respirator (*wheezing* recurent) (tabelul 11.8.). Mai este considerat sugestivă pentru acest diagnostic anemia carenţială feriprivă, prin pierderi digestive oculte care pozitivează într-un mod paradoxal testul Adler din scaunul copilului alimentat exclusiv cu produse din lapte de vacă (formule standard). Recent, au fost incluse între semnele clinice refluxul gastroesofagian şi constipaţia cronică, aceasta din urmă putând fi prezentă ca semn unic al alergiei la proteinele laptelui de vacă. Deşi clinic ea pare tranzitorie, 78% dintre copiii diagnosticaţi la vârsta de sugar mai au încă semne de suferinţă la vârsta de 6 ani.

Nu trebuie înţeles că alergia la proteinele laptelui de vacă se instalează dacă respectivul copil este alimentat cu lapte de vacă, ci afirmaţia se referă la formulele pentru sugari (marea majoritate) care îşi bazează structura pe laptele de vacă, chiar dacă acesta a suferit importante modificări; formulele nu sunt hipoalergenice decât dacă sunt inscripţionate HA (*hypoalergenic*).

Diagnosticul de certitudine în alergia la laptele de vacă este greu de susţinut, neexistând un standard de aur pentru acest diagnostic. Aşa cum reiese din tabel, se pot depista nivele crescute de IgE (ELISA) sau, mai precis, de IgE specifice (RAST). Se acceptă însă că ambele metode pot da numeroase rezultate fals pozitive sau fals negative. Testele cutanate alergologice având drept antigen proteinele laptelui de vacă se pot efectua doar la vârstele mari, la preşcolari; şi acestea dau reacţii fals pozitive sau fals negative, mai ales dacă este vorba de multiple antigene de origine alimentară. Cel mai important test de diagnostic utilizat în practică este cel terapeutic, care presupune scoaterea din alimentaţie a laptelui de vacă şi a derivaţilor lui, manevră urmată de ameliorarea simptomatologiei. În următoarea secvenţă, având mare valoare pentru susţinerea diagnosticului, se reintroduc treptat proteinele laptelui de vacă, în zile alternative cu placebo, şi se urmăreşte simptomatologia. Protocolul de reintroducere a produsului incriminat în producerea alergiei alimentare este sofisticat (tabel 11.9.) şi este prudent să fie efectuat în spital, sub strictă supraveghere medicală, pentru a se putea interveni prompt în cazul apariţiei unor reacţii anafilactice. Se mai recomandă ca pacientul care urmează a fi supus unei probe de încărcare să beneficieze de un regim total de excludere în cele 2 săptămâni care preced proba şi să nu primească nici un fel de medicaţie.

Schema de aplicare a testului de încărcare are numeroase variante, noi oferind doar o sugestie. Retestarea după 6 luni – 1 an este necesară, deoarece dispariţia alergiei este posibilă în primii 3 ani de viaţă şi nu trebuie să privăm copilul de un regim normal pe care l-ar putea tolera. În timpul efectuării probei, nu trebuie sugerată familiei simptomatologia pe care o aşteptăm, dar vom urmări cu atenţie comportamentul sugarului şi eventualele modificări obiective; copilul mare ne va semnala apariţia pruritului, a gâdiliturii în gât, greţurilor, vărsăturilor, crampelor abdominale, scaunelor diareice etc. Dacă prima impresie este că testul de încărcare este negativ, îl vom repeta de 3 ori, alternând cu zile placebo, după care proba de încărcare va fi declarată negativă şi diagnosticul nu va mai putea fi susţinut. În zilele de placebo se recomandă folosirea unui preparat de lapte hipoalergenic. De notat că un copil cu alergie la proteinele laptelui de vacă poate dezvolta şi alergie la proteinele din laptele de soia, iar pe parcursul vieţii este candidat şi la alte alergii alimentare (eventual multiple).

Tabel 11.8. Sediul reacţiilor alergice şi metodele de diagnostic în alergia la proteinele laptelui de vacă

Tipul de reacţie/severitate a manifestării alergice	Imediată/formă clinică uşoară	Intermediară/formă clinică moderată	Întârziată/formă clinică manifestă
Tegumente	urticarie rash morbiliform	–	eczemă
Aparat respirator	wheezing	–	wheezing recurent
Aparat digestiv	vărsături postprandiale, colici	vărsături diaree recurentă	diaree trenantă
Metode de diagnostic	RAST, IgE (ELISA) teste cutanate pozitive la proteinele din lapte proba de încărcare pozitivă	amendarea simptomatologiei la scoaterea laptelui de vacă din alimentaţie	amendarea simptomatologiei la scoaterea laptelui de vacă din alimentaţie

Tabel 11.9. Protocolul de încărcare cu lapte de vacă (formulă)

Prima zi	0,5-2,5-5-10-20-30 ml, fiecare din aceste volume administrate la interval de 5-10 minute, cu atenta observare a copilului
A doua zi	30-60-90 ml administrate la interval de 30 minute
Zilele 5-7	Volum normal de lapte (300-600 ml de lapte pe zi) administrat la domiciliu

Tratament. Alergia la proteinele laptelui de vacă nu necesită nici un fel de medicaţie, ci numai excluderea din alimentaţie a preparatelor care conţin proteine din laptele de vacă. Există varianta de a propune pacientului un produs (formulă) preparat din soia sau să i se administreze un lapte hipoalergenic (proteinele laptelui de vacă sunt supuse unei predigestii enzimatice, care le transformă în fragmente proteice suficient de mici pentru a nu mai produce reacţii alergice copiilor sensibilizaţi). Toate marile firme producătoare de formule pentru sugari oferă pentru fiecare vârstă şi câte o variantă hipoalergenică, inscripţionată cu semnul HA. Hipoalergenicitatea unei formule se judecă după conţinutul în beta lactoglobulină, dar există şi formule elementale, care îşi bazează structura proteică pe aminoacizi sintetici (Neocate, Anglia).

Într-un studiu internaţional s-a dovedit că 6% dintre copiii cu alergie la proteinele laptelui de vacă sufereau de constipaţie, foarte rezistentă la tratament. Înlocuirea laptelui cu formule care conţineau soia sau hidrolizat proteic a rezolvat situaţia. Examenele paraclinice s-au normalizat iar simptomatologia clinică, inclusiv fisurile şi edemul perianal, a dispărut după excluderea laptelui de vacă din alimentaţie. Biopsia rectală a arătat, în aceste cazuri, infiltrat în lamina propria cu eozinofile intraepiteliale în cripte.

Profilaxie. Copiii care provin din familii de alergici au risc crescut de alergizare. Se preconizează măsuri profilactice care împiedică debutul primelor manifestări alergice înaintea vârstei de 1 an. Nu există nici un fel de măsură care să ofere o protecţie de 100%, dar recunoaşterea riscului de alergie este posibilă prin simpla anamneză. Debutul precoce al alergiei este amânat prin asigurarea alimentaţiei naturale în primele 6 luni de viaţă. În cazuri excepţionale s-au semnalat manifestări alergice la sugar, generate de trecerea prin lapte a unor alergeni ingeraţi de către mamă. De regulă, având în structură proteine caracteristice speciei, laptele de mamă nu este un aliment alergizant. Dacă alimentaţia naturală nu este posibilă, formulele vor fi hipoalergenice. Al doilea element de protecţie este reprezentat de diversificarea tardivă, cu alimente sigur nealergenice sau cu produse de diversificare special concepute (Humana SL Pap-Brei fără lapte sau Humana HA Pap, care este hipoalergenic, conţine proteine transformate şi, deşi conţine cereale, nu conţine gluten). Se vor evita peştele, oul, căpşunile, nucile şi citricele.

SINDROAME DE MALABSORBŢIE

Sindroamele de malabsorbţie reprezintă un grup de boli digestive care se caracterizează printr-un defect de asimilare a produselor nutritive ingerate, datorită unei tulburări de absorbţie asociată sau nu cu o tulburare de digestie. Cele mai cunoscute cauze de malabsorbţie sunt: enteropatia indusă de gluten, giardiaza, malabsorbţia postenteritică şi, pentru categoria maldigestie/malabsorbţie, cea mai cunoscută entitate este insuficienţa pancreatică exocrină din fibroza chistică.

Etiologia sindroamelor de malabsorbţie/maldigestie

1. *Alterările morfologice şi funcţionale ale mucoasei:*
   a. boala celiacă;
   b. intoleranţa la proteinele din laptele de vacă şi soia;
   c. infecţii şi infestări cronice (*Giardia lamblia*);
   d. imunodeficienţe;
   e. limfangiectazie intestinală;
   f. deficitul de dizaharidaze;
   g. malabsorbţia glucozei/galactozei;
   h. alterări ale chilomicronilor;
   i. boală inflamatorie cronică (boala Crohn).
2. *Alterări la nivelul lumenului intestinal:*
   a. fibroza chistică;
   b. insuficienţa pancreatică;
   c. sindromul Schwachman;
   d. alterări ale circulaţiei enterohepatice a sărurilor biliare;
   e. ciroza şi alte afecţiuni hepatice;
   f. atrezia căilor biliare extrahepatice;
   g. rezecţie chirurgicală a intestinului;
   h. boala Crohn cu afectarea intestinului subţire;
   i. creştere exuberantă a bacteriilor intestinale.

Tabloul clinic este destul de omogen. Copiii au o creştere deficitară, cu curba ponderală plată sau descendentă. Este afectată atât creşterea în greutate cât şi cea în înălţime. Masele musculare sunt topite şi membrele par gracile pe lângă un abdomen mărit de volum, care atârnă „ca un sac". Paloarea tegumentelor, semnele de rahitism la care se asociază simptomatologia digestivă ştearsă, constând din anorexie sau apetit capricios, scaune rare, dar de volum mare (disproporţionat faţă de ingestia de alimente), lucioase, moi, întregesc aspectul tipic al sindromului de malabsorbţie.

Anamneza riguroasă permite încadrarea etiologică a cazului, pentru că şi bolile consumptive (neoplazii) sau insuficienţa renală cronică pot conduce la o aparenţă

clinică asemănătoare. Relaţia aliment/consistenţa scaunelor trebuie să fie logică pentru a fi utilă în diagnostic. Pare foarte interesantă discordanţa dintre starea de nutriţie deficitară, volumul alimentelor ingerate (uneori etichetat de familie ca „normal") şi volumul mare al scaunelor, care impresionează anturajul mai mult decât modificările de consistenţă. Dacă regimul alimentar la care a fost supus copilul este prea restrictiv, subnutriţia rezultă prin lipsa de aport şi drept consecinţă a sindromului de malabsorbţie. Medicul trebuie să conducă anamneza astfel încât să poată face această distincţie, nu întotdeauna uşoară.

Examene de laborator. Obiectivarea paraclinică a malabsorbţiei necesită investigaţii costisitoare. Astfel, pentru demonstrarea *malabsorbţiei lipidelor* este necesară determinarea cantitativă a lipidelor din întreaga masă fecală şi compararea valorii obţinute cu cantitatea de lipide din alimentele ingerate. Aceasta presupune un sistem de colectare a materiilor fecale, neamestecate cu urină, timp de 4 zile consecutiv. În mod normal, eliminarea de lipide prin scaun nu depăşeşte 15% din lipidele ingerate la sugari sau 10% la copilul mai mare.

Ca alternativă a acestui test s-a propus măsurarea nivelului carotenului seric. La o ingestie normală de caroten, nivelul seric al acestuia este > 100 μg/dl, pe când, în sindroamele de malabsorbţie a lipidelor, acesta nu depăşeşte 58 μg/dl.

Absorbţia glucidelor este apreciată printr-un test indirect, testul de încărcare orală. Cel mai frecvent se utilizează testul de încărcare orală cu lactoză sau sucroză. Se determină glicemia pe nemâncate, se administrează o doză orală de 0,5 g/kg şi se urmăresc valorile glicemiei după 15, 30, 60 şi 120 minute. În mod normal, glicemia va creşte cu 20 mg/dl după sucroză sau lactoză sau cu 50 mg/dl, dacă încărcarea orală s-a făcut cu glucoză.

O metodă modernă este determinarea concentraţiei în hidrogen a aerului expirat după o încărcare orală cu zahăr (2 g/kg, max 50 g). Dacă zahărul nu este absorbit normal, sucroza ajunge în porţiunile inferioare ale intestinului, unde este fermentată de bacteriile enterice saprofite. Se produce un exces de hidrogen, care este absorbit rapid şi expirat. Un volum de hidrogen expirat care depăşeşte 20 ppm în primele două ore după ingestie este anormal.

Malabsorbţia de proteine este greu de cuantificat, dar pierderea de proteine de la nivelul intestinului (enteropatia exsudativă) se poate obiectiva prin injectare i.v. de ^{51}Cr, care este urmărit apoi în materiile fecale, ce urmează a fi colectate în următoarele 4 zile. O pierdere intestinală de peste 0,8% din doza injectată semnifică pierdere excesivă de proteine.

Testul la D-xiloză (o pentoză minimal metabolizată la om) a fost prezentat în primul subcapitol al acestei secţiuni.

Dintre cauzele infecţioase, numai infestarea cronică cu *Giardia lamblia* poate induce sindrom de malabsorbţie şi acesta se pote demonstra prin examen coproparazitologic sau tubaj duodenal. *Biopsia intestinală* este de asemenea recomandată.

Boala celiacă (enteropatia prin sensibilizare la gluten, sprue celiac, enteropatie indusă de gluten)

Boala celiacă se caracterizează prin sindrom de malabsorbţie asociat unei atrofii vilozitare totale sau subtotale, lent reversibilă după excluderea glutenului din alimentaţie şi reproductibilă într-un oarecare grad după un interval variabil de la reintroducerea gliadinei (glutenului). Frevenţa este estimată la 1/2000-1/5000 de nou născuţi, deşi datele noi vorbesc de 1/600-1/1000 naşteri.

Etiopatogenie. A fost studiată importanţa *factorilor genetici* în apariţia bolii şi s-a sugerat că această entitate ar fi determinată poligenic. Recent, s-a demonstrat că adenovirusul 12 are o structură care coincide parţial cu un segment din lanţul peptidic al gliadinei. Reacţia imună împotriva virusului ar putea fi dirijată secundar şi împotriva gliadinei.

Susceptibilitatea genetică depinde de complexul major de histocompatibilitate, genele care codifică haplotipul HLA fiind localizate pe braţul scurt al cromozomului 6. Asocierea cea mai frecvent întâlnită în boala celiacă este cu moleculele HLA din clasa a II-a, codificate în regiunea D, subregiunile DQ şi DR.

Susceptibilitatea la boala celiacă a pacienţilor cu haplotipurile HLA şi DR constă în faptul că numai glicoproteinele DQ2 şi DR8 situate la suprafaţa enterocitului sunt capabile să fixeze gliadina care, o dată fixată, este procesată de către macrofage la nivelul laminei propria. Macrofagul devine astfel celula prezentatoare a complexului format din gliadina procesată şi molecula HLA clasa a II-a DQ2.

Antigenele DR2, DR3, DR8 se găsesc la 60-90% dintre bolnavi, în timp ce frecvenţa lor în populaţia generală variază între 20-40%.

La subiecţii predispuşi genetic, anumite fracţiuni din proteinele unor cereale (grâu, secară, ovăz, orz) pot declanşa boala. Glutenul, proteina grâului, conţine gliadina, care face parte din grupul prolaminelor (proteine de rezevă specifice gramineelor). Boala trebuie înţeleasă ca intoleranţă la gluten.

Nu se cunosc mecanismele prin care gliadina lezează enterocitele, deşi au fost avansate mai multe ipoteze:

a. *Ipoteza enzimatică* presupune că un deficit enzimatic (de peptidază enterocitară) ar fi responsabil de formarea de peptide „anormale" care ar declanşa o reacţie imună cu leziuni la nivelul mucoasei intestinale. S-a constatat că activitatea nici unei

enzime nu a fost diminuată sau absentă după vindecarea leziunilor mucoasei intestinale, ceea ce face această ipoteză puţin probabilă.

b. *Ipoteza „membranară"* este cea mai recentă şi susţine că gliadina şi-ar putea exercita efectul toxic direct asupra enterocitului, acţionând pe un receptor specific, care nu ar exista decât în celulele imature. În acest caz, reacţiile imunitare locale şi sistemice ar fi mai ales consecinţa citolizei declanşate de gliadină şi nu ar fi indispensabile constituirii leziunilor. Nu a fost demonstrată încă existenţa acestor receptori.

c. *Ipoteza imunitară* aduce în discuţie un peptid care ar fi „prezentat" de enterocite celulelor imunocompetente şi ar iniţia o reacţie imunitară inadecvată, declanşând acţiunea citotoxică a citokinelor secretate de macrofagele şi/sau limfocitele activate astfel, direct sau indirect, prin intermediul IgG antigliadină.

În prezent, este imposibil de ales una dintre aceste ipoteze, care de fapt nu se exclud, ci par mai curând părţi componente ale unui mecanism încă necunoscut.

Se admite că leziunile intestinale sunt secundare distrugerii accelerate a enterocitelor, sub acţiunea gliadinei. Creşterea numărului mitozelor şi a indicelui mitotic în cripte ar demonstra o reacţie compensatorie, insuficientă însă pentru a conserva arhitectura vilozitară normală. Astfel, durata vieţii enterocitelor este de 1-2 zile, în loc de 3-4 zile.

Diminuarea suprafeţei de absorbţie determină malabsorbţie. De asemenea, leziunile enterocitare explică steatoreea (anomalii ale transportului lipidelor) şi malabsorbţia glucidelor (diminuarea capacităţii de transport şi a activităţii dizaharidazelor). Hipoproteinemia se datoreşte absorbţiei deficitare a proteinelor şi pierderii de proteine prin epiteliul lezat.

Semne şi simptome. Primele simptome apar cel mai adesea între 6-12 luni şi 2 ani, după un interval variabil de la introducerea făinoaselor (glutenului) în alimentaţie.

S-a observat că alimentaţia naturală întârzie debutul bolii. În ultimul deceniu, preparatele cu gluten au fost introduse mai târziu în alimentaţie, după vârsta de 6 luni, ceea ce a determinat amânarea debutului cu câteva luni, dar nu a modificat frecvenţa bolii.

Primele simptome pot apărea insidios, progresiv sau brutal, după o vaccinare sau o gastroenterită virală care destabilizează o situaţie precară.

În câteva săptămâni/luni se constituie un ansamblu clinic – *sindromul celiac* – care asociază:

- diaree cronică de tip steatoree, scaune moi, păstoase, grăsoase, „strălucitoare", decolorate, fetide, omogene, abundente. Uneori devin lichide, frecvente, determinând deshidratare (criza celiacă);
- anorexia este cvasiconstantă şi adesea precede diareea;
- vărsăturile sunt frecvente;
- prăbuşirea curbei ponderale cu hipotrofie staturo-ponderală; panicului adipos dispare, masele musculare se topesc, membrele sunt subţiri, toracele emaciat, contrastând cu abdomenul mărit de volum; statura mică după 3 ani este uneori unica manifestare a bolii (5-20% dintre cazurile de nanism s-ar datora celiachiei) (figurile 11.10., 11.11.);
- paloare; tegumentele sunt uscate, firul de păr casant, decolorat;
- edeme (10-30% dintre cazuri), legate de hipoproteinemie;
- tulburările de comportament (tristeţe, iritabilitate) sunt frecvente; apare retard în dezvoltarea psihomotorie, copilul pierzând chiar ultimele achiziţii;
- uneori survin crize de tetanie hipocalcemică;
- rar apar sângerări (echimoze, hematoame), consecinţe ale hipoprotrombinemiei prin malabsorbţia vitaminei K (5-10%).

Debutul tardiv al simptomatologiei, după vârsta de 3-4 ani, este asociat cel mai frecvent cu retardul creşterii, uneori ca singură expresie clinică a bolii. Aproximativ 10% dintre pacienţii cu hipotrofie staturoponderală la care s-a efectuat biopsie intestinală au avut atrofie vilozitară totală. Aceşti pacienţi pot prezenta constipaţie, dureri abdominale recurente, uneori cu caracter colicativ, scaune voluminoase, decolorate, anorexie, oboseală, paloare.

Boala celiacă la copilul de vârstă şcolară poate asocia (foarte rar) artrită, hepatită criptogenetică, convulsii recurente, calcificări cerebrale occipitale, hipoplazia smalţului dentar.

Unii bolnavi, deşi prezintă leziuni histologice ale mucoasei intestinale caracteristice bolii celiace, sunt asimptomatici, cu evoluţie silenţioasă a bolii.

Formele de boală cu evoluţie latentă se caracterizează prin apariţia tardivă, după ani de zile, a modificărilor histopatologice intestinale şi a simptomatologiei, în ciuda alimentaţiei complete conţinând gluten. Boala celiacă poate fi asociată cu tiroidita autoimună.

Polimorfismul clinic remarcabil al bolii celiace la copil poate fi cauza întârzierii diagnosticului în unele cazuri. Utilizarea investigaţiilor imunologice a crescut substanţial precizia şi precocitatea diagnosticului.

Examene de laborator

1. ***Aprecierea afectării nutriţionale***. Stigmatele biologice ale malnutriţiei se pot evidenţia uşor:
   - anemia (Hb sub 10 g/100 ml) este adesea microcitară, legată de hiposideremie, rar este macrocitară, consecinţa carenţei în folaţi;
   - scăderea nivelului plasmatic al factorilor de coagulare a căror sinteză este dependentă de

Fig. 11.10. Copil în vârstă de 1 an şi 5 luni cu sindrom de malabsorbţie. Se remarcă starea de denutriţie, abdomenul mărit de volum care proemină „în desagă".

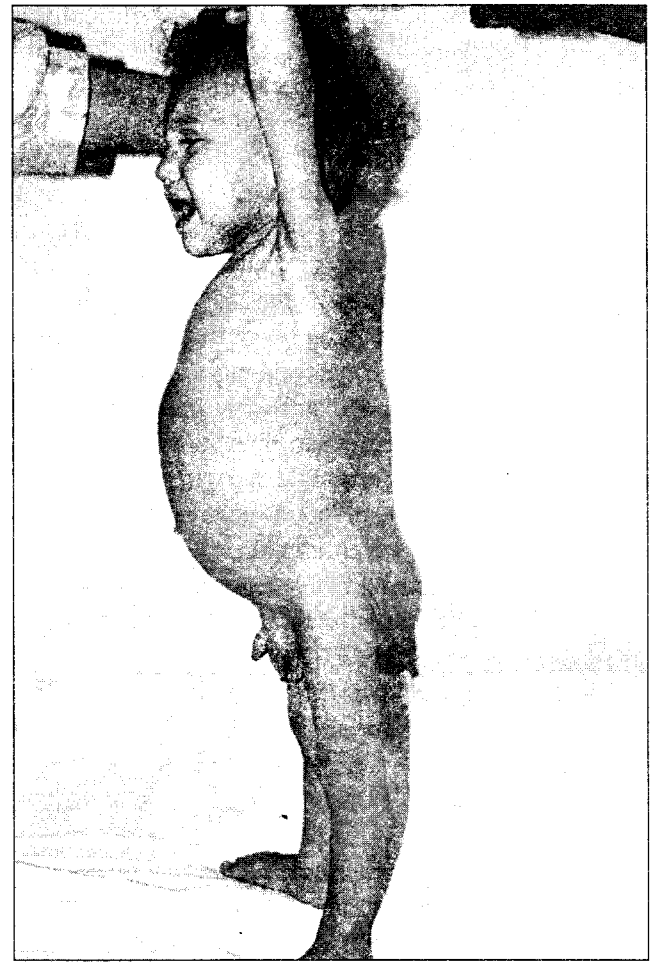


Fig. 11.11. Acelaşi caz. Proeminenţa abdomenului este mai vizibilă pe imaginea de profil.

vitamina K (protrombina şi proconvertina); este observată în 10-40% dintre cazuri, dar are rar expresie clinică;
- hipoproteinemie cu hipoalbuminemie;
- hipocolesterolemia este inconstantă şi se însoţeşte de scăderea nivelului plasmatic al vitaminelor liposolubile (A, E, D);
- malabsorbţia vitaminei D şi a Ca^{++} este responsabilă de anomaliile metabolismului fosfo-calcic: calcemia şi fosfatemia sunt scăzute, iar fosfatazele alcaline pot fi normale sau crescute. Radiografiile scheletului arată osteoporoză şi, uneori, semne de rahitism sau osteomalacie;
- hipomagneziemia explică tetania rebelă la calciterapie;
- carenţa în cupru, zinc, vitamina B_6.

2. *Anomalii imunologice*

a. *Anomaliile imunităţii umorale:*
- în faza activă a bolii, nivelul IgA seric este crescut, în timp ce IgG şi IgM nu variază semnificativ. IgA revine la normal după câteva luni de la instituirea regimului de excludere;
- de asemenea, în faza activă, *anticorpii antigliadină IgG şi IgA* (N = 0-14 UI/ml) sunt observaţi în 65-100% dintre cazuri şi sunt consideraţi markeri specifici pentru boală, mai ales IgA, la copiii mai mici de 2 ani. După iniţierea regimului de excludere, anticorpii celor două clase diminuă.

Scăderea titrului anticorpilor antigliadină din clasa IgA este utilizată ca martor de complezenţă al regimului de excludere.

Anticorpii antigliadină pot fi negativi în stadiile acute ale bolii dacă se asociază o enteropatie cu pierdere de proteine. Anticorpii antigliadină se pot întâlni şi într-o serie de alte situaţii patologice, cum sunt diabetul, afectări hepatice, sindromul Down. Asocierea sindromului Down cu boala celiacă prezintă astăzi un interes special.

Anticorpii antigliadină sunt folosiţi pentru screening-ul iniţial al bolii celiace, dar şi pentru verificarea complianţei la dieta fără gluten şi pentru monitorizarea încărcării cu gluten, în puţinele cazuri în care se recurge la aceasta din urmă. Determinarea anticorpilor antigliadină este folosită, de asemenea, pentru screening-ul membrilor familiei.

În cadrul diagnosticului serologic al bolii celiace, exigenţele moderne impun cercetarea *anticorpilor antireticulină din clasa IgA*, consideraţi a avea o sensibilitate de 97% şi o specificitate de 98%. Nivelul lor scade după excluderea glutenului din alimentaţie.

Cel mai recent marker al intoleranţei la gluten ar fi evidenţierea *anticorpilor antiendomiziali IgA* (cresc însă şi în dermatita herpetiformă).

Anticorpii antiendomiziali (EMA) sunt îndreptaţi direct împotriva matricei proteice prezente în endomisiu, în special împotriva proteinei denumite transglutaminaza. Transglutaminaza este o enzimă aparţinând proteinelor calciu-dependente, care catalizează cross-linkarea proteinelor prin introducerea unei legături covalente între lizină şi resturile de glutamină. Detectarea EMA se face prin tehnica de imunofluorescenţă, deşi recent (1997) s-a descoperit o tehnică ELISA pentru transglutaminaza tisulară. EMA au o sensibilitate şi o specificitate mult mai mare pentru boala celiacă decât anticorpii antigliadină; sensibilitatea lor este de 90% pentru boala celiacă şi lipsesc în diabet şi sindromul Down. EMA reprezintă totuşi un test nesigur la copiii sub 12 luni de viaţă, fiind valoros în monitorizarea complianţei la dieta fără gluten şi la monitorizarea încărcării cu gluten.

Este util să se determine concomitent cei trei markeri serologici: IgA specific antigliadină, anticorpii antireticulină şi anticorpii antiendomiziali pentru selectarea bolnavilor pentru biopsie. Se utilizează metoda ELISA, dar sunt necesare *kit*-uri adecvate, al căror preţ nu permite utilizarea pe scară largă în ţările cu dificultăţi economice.

b. Anomaliile imunităţii celulare. Imunitatea celulară este deprimată în faza activă, independent de starea de nutriţie (TTL = testul de transformare limfoblastică în prezenţa PHA şi IDR la tuberculină) şi se normalizează sub regim de excludere. În plus, s-a constatat diminuarea numărului limfocitelor T.

3. ***Malabsorbţia intestinală*** este generalizată, afectând toate principiile nutritive, dar de obicei este moderată. Determinările biochimice în scaun arată:
   - excreţie crescută a azotului;
   - steatoree moderată (5-10 g/zi) cu coeficient de absorbţie a lipidelor de 75-85%;
   - excreţia acizilor volatili este crescută; adesea se constată şi o concentraţie anormală a acidului lactic, dovadă a malabsorbţiei glucidelor (pH-ul scaunelor devine acid, sub 5).

Extrem de utilă este determinarea xilozemiei după o oră de la încărcare cu D-xiloză (14 g/m^2, cel puţin 5 g), limita inferioară a xilozemiei normale fiind 20 mg%.

Tranzitul baritat aduce argumente în plus pentru malabsorbţie: dilatarea anselor intestinale, diluarea substanţei baritate care determină un aspect „flu", „murdar", încetinirea tranzitului.

4. ***Biopsia intestinală*** este singurul examen complementar indispensabil pentru diagnostic, deoarece evidenţiază leziunile de atrofie vilozitară totală sau subtotală.
   Deşi nespecifice, aceste aspecte sunt foarte sugestive:
   - aplatizarea vilozităţilor, a căror înălţime ocupă obişnuit 3/4 din grosimea mucoasei;
   - creşterea considerabilă a grosimii criptelor, unde se observă numeroase mitoze şi a căror profunzime poate atinge 200-300 μm (normal 100 μm), astfel încât grosimea mucoasei nu este sensibil diminuată faţă de mucoasa normală;
   - leziuni ale celulelor epiteliale care apar aplatizate, cu nucleu picnotic şi citoplasmă vacuolizată; epiteliul este infiltrat cu limfocite T supresoare;
   - infiltrat limfoplasmocitar în lamina proprie; plasmocitele au fost identificate prin tehnicile de imunohistochimie ca fiind plasmocite cu IgA şi în mai mică măsură cu IgM.

Clasificarea Marsh din 1992, revizuită în 1997, contribuie la standardizarea leziunilor histologice ale mucoasei intestinale, după cum urmează:

- Marsh I: arhitectură normală a mucoasei intestinale + infiltrat inflamator limfocitar în epiteliul vilozitar (peste 30 limfocite la 100 enterocite);
- Marsh II: prezenţa de leziuni hiperplazice cu lărgirea criptelor care conţin un epiteliu imatur + infiltrat inflamator limfocitar;
- Marsh III: prezenţa de leziuni distructive, de la atrofie uşoară la atrofie severă. Stadiul Marsh III este împărţit în 3 subgrupe:
  - Marsh IIIa (atrofie vilozitară parţială) – scurtarea vilozităţilor + infiltrat inflamator;
  - Marsh IIIb (atrofie vilozitară subtotală) – există atrofie vilozitară clară, dar acestea încă se mai pot recunoaşte, se asociază lărgirea criptelor şi infiltrat inflamator bogat;
  - Marsh IIIc (atrofie vilozitară totală, absenţa vilozităţilor aproape în totalitate, leziuni hiperplazice şi infiltrative).

Probleme de diagnostic. Diagnosticul bolii celiace se face pe baza anamnezei, examenului clinic, biopsiei intestinale şi examenului serologic (prezenţa celor trei tipuri de anticorpi în ser). Valoarea diagnostică cea mai mare o are examenul histologic al mucoasei intestinale, deoarece evaluarea serologică este dificilă în unele situaţii, cum ar fi cele în care pacienţii primesc deja dietă fără gluten în momentul prezentării, pacienţii cu un răspuns scăzut la dieta fără gluten sau care prezintă recăderi frecvente după ce au avut un răspuns bun iniţial, bolnavii la care se asociază diabet tip I, alte boli autoimune, limfom cu celule T. Aceşti bolnavi au serologie negativă

şi pot fi diagnosticaţi numai prin biopsie a mucoasei intestinale sau prin tehnici mult mai sofisticate de biologie moleculară pentru identificarea expansiunii clonale a receptorilor celulelor T. Polimorfismul simptomatologic al bolii celiace, precum şi lipsa de concordanţă între manifestările clinice, care pot fi uşoare sau chiar pot lipsi şi gravitatea şi întinderea leziunilor mucoasei intestinale, fac din biopsia intestinală prima procedură de diagnostic atunci când există suspiciunea clinică de boală celiacă, indiferent de rezultatul pozitiv sau negativ al serologiei.

S-a demonstrat că nu există corelaţie între prezenţa sau absenţa anticorpilor antigliadină (AGA) şi antiendomiziali (EMA) şi gradul atrofiei vilozitare, ceea ce face ca boala celiacă să fie subdiagnosticată dacă se foloseşte numai serologia ca mijloc de diagnostic. Majoritatea pacienţilor asimptomatici cu test negativ pentru AGA şi EMA rămân nediagnosticaţi, prevalenţa reală a bolii celiace fiind de fapt mult mai mare decât cea menţionată în studiile anterioare.

Studii recente au arătat existenţa unei corelaţii pozitive între prezenţa EMA în ser şi subgrupul IIIc (leziuni grave) din stadializarea histopatologică Marsh (până la 100% dintre bolnavi!) în timp ce AGA au fost pozitivi la 56% dintre pacienţii încadraţi în subgrupul Marsh III. O combinare a testelor imunologice AGA + EMA arată o sensibilitate globală de 7% pentru toate subgrupele histopatologice. Folosirea AGA şi EMA a simplificat procedura diagnostică, dar creşterea titrului EMA pare să depindă de severitatea leziunilor histologice numai la bolnavii cu modificări severe ale mucoasei jejunale. Valoarea predictivă a serologiei la bolnavii încadraţi în stadiile histologice Marsh I, II şi IIIa este nesatisfăcătoare. Dispariţia din circulaţie a acestor anticorpi după dieta fără gluten nu reflectă refacerea histologică a mucoasei intestinale, în ciuda remisiunii clinice. Cu toate aceste limite, aplicabilitatea testelor serologice a scăzut necesitatea efectuării de biopsii multiple pentru diagnostic şi evoluţie. Direcţiile viitoare de studiu sunt îndreptate către receptorii limfocitelor T şi transglutaminaza tisulară (tTG), care ar putea fi mai bine corelate cu aspectele histopatologice ale bolii.

Evoluţie. După instituirea dietei de excludere a glutenului, ameliorarea este spectaculoasă. După o săptămână, starea generală se îmbunătăţeşte, apetitul reapare, scaunele se normalizează. Creşterea ponderală se reia şi recuperarea greutăţii are loc în 6-12 luni. Reluarea creşterii staturale se înregistrează cu 2-3 luni mai târziu. Leziunile histologice dispar după un interval mai lung, variabil, de la câteva luni la câţiva ani.

După 1-2 ani de dietă de excludere se efectuează a doua biopsie intestinală, pentru a se confirma normalizarea mucoasei. Dacă se constată normalizarea morfologică se recurge la testul de încărcare cu gluten. După reintroducerea glutenului, pentru evidenţierea recăderii histologice, se va efectua a treia biopsie intestinală care va permite afirmarea diagnosticului de boală celiacă.

Dacă, după administrarea glutenului, mucoasa intestinală se menţine cu aspect normal, se consideră că a fost o intoleranţă tranzitorie la gluten. Intoleranţa la lactoză care coexistă iniţial se vindecă după numai 2-3 luni de regim de excludere a glutenului şi nu mai reapare.

Tratament. Tratamentul dietetic constă în primul rând în excluderea glutenului din alimentaţie. Sunt interzise toate alimentele care conţin făină de grâu, orz, ovăz, secară: pâine, biscuiţi, paste făinoase, griş, produse de patiserie, budinci, produse de cofetărie, precum şi diverse preparate industriale pe care nu se precizează că nu conţin gluten.

Se recomandă administrarea de Ca, preparate de Fe, vitamine (A, D, E, K, grup B, acid folic).

Uneori, existenţa diareii de fermentaţie impune excluderea lactozei la începutul intervalului şi administrarea de preparate dietetice de lapte, sărace în lactoză.

Când diareea se asociază cu anorexie, stare de nutriţie precară, se recomandă alimentaţie semielementală pe sonda nazo-gastrică.

Mai rar, diareea este severă şi reclamă nutriţie parenterală totală. În asemenea situaţii şi în atrofia vilozitară persistentă este utilă corticoterapia.

Excluderea glutenului din alimentaţie impune înlocuirea acestuia cu alte produse, care să asigure un aport caloric şi o dietă echilibrate.

Utilizând exclusiv alimentele tradiţionale aflate la îndemână, alimentele alternative sunt orezul şi făina de porumb. În condiţiile ţării noastre, mămăliga este un aliment uşor acceptat. Se mai pot recomanda zeamil (preparat din porumb), fulgi de porumb.

Industria alimentară (inclusiv cea românească) produce făină de grâu fără gluten, având ca indicaţie majoră celiachia. Sunt comercializate făina fără gluten ca atare sau diverse produse dietetice preparate de obicei instant, pe ambalajul cărora este înscris că nu conţin gluten. Se prepară din acestea biscuiţi, făinuri instant, pape, amestecuri cu legume şi fructe.

Rezultatele spectaculoase se judecă după un interval de 1-2 luni de regim strict respectat, în condiţiile în care „încălcarea" regimului nu este sancţionată imediat, astfel că familia este tentată să „încerce".

Data vindecării este greu de stabilit.

Cele mai multe forme clinice din ţara noastră sunt fruste (şi adesea rămân nediagnosticate) şi se vindecă frecvent după un regim alimentar de 1-2 ani (uneori, durata necesară este chiar mai scurtă).

În prima etapă de tratament se impune, pe lângă restricţia de gluten din alimentaţie, să se apeleze şi la

limitarea cantităţii de glucoză, deoarece aplatizarea vilozităţilor intestinale cu interesarea marginii în perie alterează şi activitatea dizaharidazelor intestinale, conducând la intoleranţă secundară la lactoză. Introducerea de lapte delactozat ameliorează digestia şi absorbţia lactozei, iar revenirea la normal a vilozităţilor intestinale, sub regimul de excludere a glutenului, are ca efect amendarea intoleranţei la lactoză înainte ca enteropatia la gluten să se fi vindecat. Laptele va putea fi reintrodus după 2-3 luni, îmbogăţind substanţial aportul nutritiv al acestor copii cu malabsorbţie.

Afectarea digestivă în malnutriţia cronică

Pancreasul şi intestinul sunt afectate în malnutriţia severă, ceea ce conduce la un cerc vicios, căci alterarea digestiei şi absorbţiei scade şansele de recuperare nutriţională a distroficului de gradul II şi III.

Pancreasul este mai susceptibil şi prima manifestare constă din scăderea secreţiei enzimelor pancreatice. De fapt, în număr absolut, insuficienţa pancreatică exocrină este mai des întâlnită drept consecinţă a malnutriţiei decât ca boală pancreatică primitivă (fibroza chistică). Dar, pentru ca insuficienţa pancreatică exocrină să fie demonstrabilă clinic, este necesar ca activitatea funcţională să fie compromisă în proporţie de 90%, iar malnutriţia prelungită şi severă să preceadă acest moment.

În malnutriţia protein-calorică prin lipsa de aport, în afara oricărui proces inflamator, este demonstrată existenţa atrofiei vilozitare (comparabilă cu cea postenteritică sau cu cea din enteropatia indusă de gluten). Lipsesc celulele din marginea în perie şi substratul anatomic al dizaharidazelor.

Aceste observaţii argumentează terapia dietetică recuperatorie a sugarului sever malnutrit, care trebuie să includă lapte dietetic fără lactoză sau cu conţinut sărac în lactoză şi adaus de fermenţi pancreatici care să suplinească insuficienţa pancreatică dobândită.

BOLI INFLAMATORII CRONICE ALE COLONULUI

Colita ulceroasă

Colita ulceroasă este o afecţiune inflamatorie a colonului, care afectează submucoasa (inflamaţie, ulceraţie penetrantă), fără afectarea stratului muscular (*muscularis mucosae* internă şi externă) sau seros, cu excepţia cazurilor rare de megacolon toxic (2,4%).

Boala apare sub vârsta de 20 de ani la numai 1/5 din totalul cazurilor (incidenţa a fost raportată la 3,9-7,3/100.000). În 5-10% dintre cazuri se pot identifica şi alte afectări între rudele bolnavului, inclusiv pacienţi cu boală Crohn. Influenţa genetică este sugerată de asocierea relativ frecventă între colita ulceroasă şi spondilita ankilopoetică.

Etiologie. Cauza colitei ulceroase este necunoscută. Au fost invocaţi factori infecţioşi, psihologici (profil particular, psihopatic) şi imunologici. În serul acestor bolnavi au fost puşi în evidenţă anticorpi împotriva mucoasei colonului iar limfocitele recoltate din sângele periferic au efect citotoxic pe culturile de ţesuturi. Au fost puse în evidenţă şi complexe imune circulante, dar relaţia lor cu boala nu este bine înţeleasă.

Histopatologic, leziunile nu au specificitate absolută şi vor fi judecate în contextul clinic. Leziunile încep la nivelul rectului, ca nişte microabcese la baza criptelor, cu creşterea numărului celulelor mononucleare şi polimorfonucleare la nivelul mucoasei şi submucoasei. În evoluţie apar ulceraţii ale mucoasei, care se întind spre *muscularis mucosae*. Mucoasa poate rămâne în petece izolate, cu aspect de pseudopolip. Ulceraţia şi dezvoltarea ţesutului de granulaţie conduc la sângerare şi pierderi de lichide.

Perforaţia colonului şi cea peritoneală survin rar. În formele severe (megacolon toxic), leziunile traversează stratul muscular şi seroasa. Extensia bolii conduce la pierderea tonusului motor intestinal.

Semne şi simptome. Colita ulceroasă este o boală mai severă la copil decât la adult şi mulţi copii ajung la colectomie în mai puţin de 2 ani de la debutul bolii.

Formele medii de boală se caracterizează prin diaree (nu mai mult de 4 scaune/zi) şi sângerare rectală. Iniţial nu există manifestări extracolonice, dar există risc crescut de adenocarcinom intestinal.

Forma moderată, caracterizată prin dureri abdominale, diaree şi febră, evoluează favorabil sub corticoterapie.

Forma severă se caracterizează prin scaune diareice (peste 6 pe zi), sângerare rectală considerabilă, febră, tahicardie şi pierdere în greutate. De fapt, sunt afectate sever atât talia, cât şi greutatea (nanism intestinal) şi aceste tulburări pot să preceadă cu câţiva ani instalarea tulburărilor digestive. Constant, se înregistrează întârzierea achiziţiilor stadiilor evolutive pubertare, cu implicaţii psihologice severe. Prognosticul acestei forme este sever, chiar dacă iniţial evoluează favorabil sub tratament cu prednison; pacienţii dezvoltă megacolon toxic în numai 2,4% dintre cazuri.

Artrita este cea mai frecventă manifestare extracolonică în colita ulceroasă. Ea se manifestă fie ca artrită a articulaţiilor mari, fie cu afectarea coloanei vertebrale. Artrita nu evoluează cu infirmitate articulară permanentă, dar pune probleme de diagnostic diferenţial cu artrita reumatoidă juvenilă. Afectarea articulară nu este paralelă cu severitatea afectării colonice. Afectarea coloanei vertebrale (debutată prin dureri în articulaţia şoldului) poate conduce la disabilitate permanentă şi se asociază mai frecvent cu sindrom mucocutanat.

Leziunile cutanate asociate sunt: eritem nodos, pioderma gangrenosum, leziuni papulonecrotice şi plăci ulcerative eritematoase.

Aftele bucale recurente sunt întâlnite mai puţin frecvent decât la adult.

Leziunile oculare constau din conjunctivită, irită, sclerită.

Tromboflebita şi degetele hipocratice au fost rar raportate la copil.

Afectarea hepatică este de grade variate, de la modificări biologice (creşterea nivelului transaminazelor sau fosfatazelor alcaline) până la hepatita activă francă, infiltraţie grasă sau ciroză postnecrotică. Hepatita cronică răspunde favorabil la administrarea de corticosteroizi, iar colostomia pare că opreşte progresiunea bolii hepatice cronice.

Există o formă clinică rară, întâlnită la copilul sub 2 ani, cu prognostic sever, fără manifestări clinice extracolonice. Tulburările mari de creştere impun tratamentul chirurgical, cu complicaţii postoperatorii severe.

Examene paraclinice. Se utilizează 3 metode pentru vizualizarea mucoasei colonului şi susţinerea diagnosticului, şi anume:

Rectosigmoidoscopia. În 95% dintre cazuri, rectosigmoidoscopia prezintă modificări sugestive, fiind primul examen recomandat în cazurile suspecte. Sedarea bolnavului este obligatorie la vârstele mici (clorpromazină, diazepam).

Colita ulceroasă se caracterizează prin afectarea difuză a mucoasei, care devine extrem de friabilă (se detaşează la traumatisme minime). Există adesea pseudopolipi şi ulceraţii superficiale, iar dacă aspectul macroscopic este echivoc, se recomandă şi *biopsia rectală.*

Examenul radiologic se recomandă pentru a se obţine informaţii despre porţiunea de colon care nu este accesibilă rectosigmoidoscopiei (recent, colonoscopia se practică şi la copii), pentru a se distinge colita ulceroasă de boala Crohn şi pentru depistarea cancerului la bolnavii cu evoluţie îndelungată a colitei ulceroase. Cele mai precoce modificări radiologice sunt la nivelul rectului, dar severitatea bolii nu este direct proporţională cu aspectele radiologice. După evacuarea bariului, se poate evidenţia un aspect reticular al mucoasei colonului, considerat foarte sugestiv, deşi nespecific. Dispariţia sau dimensiunile neregulate ale haustrelor colonului transvers şi ale celui drept sunt semne de severitate. Scăderea distensibilităţii şi a calibrului colonului este considerată, de asemenea, drept semn de boală avansată.

În afara acestor examene esenţiale pentru diagnostic, se mai pot demonstra semne de inflamaţie (VSH, proteina C reactivă), semne de malabsorbţie (hipoproteinemie, hiposideremie) sau modificări biochimice care confirmă suferinţa hepatică cronică asociată. Lipsa unor teste specifice de laborator face dificil diagnosticul diferenţial cu artrita reumatoidă. Testul la D-xiloză poate fi pozitiv.

Tratament. Este ciudat, dar dieta restrictivă are o mică importanţă în controlul simptomatologiei şi evoluţiei bolii. Se recomandă evitarea proteinelor laptelui de vacă şi eventual administrarea de lapte sărac în lactoză pentru cazurile cu intoleranţă la lactoză.

Ani de zile, *azulfidina* (Sulfasalazina – amestec de salicilat şi sulfapiridină) a fost considerat tratamentul optim al colitei ulceroase. Mecanismul de acţiune nu este bine dovedit. Se poate utiliza ca medicaţie unică în formele medii sau uşoare de boală. Doza iniţială este de 50 mg/kg/zi. Dacă nu se obţin ameliorări, doza se poate creşte după 10 zile, până la o cantitate maximă de 4 g/zi. Medicamentul se foloseşte şi pentru menţinerea remisiunii, obţinută cu tratament corticosteroid. Acest tratament se va prelungi circa 1 an.

Corticoterapia se poate administra local (intrarectal) sau oral, dar administrarea orală pare mai comodă. Se pare că, sub formă de clismă, rezultatele nu sunt superioare. Doza recomandată este de 1,5-2 mg/kg. Efectul este evident după primele 72 de ore. După 2 săptămâni, doza se scade treptat la 15 mg/zi. Se are în vedere asocierea de azulfidină, care se poate administra îndelungat, pentru consolidarea rezultatelor obţinute cu prednison. În formele foarte severe, se recomandă metilprednisolon i.v. Dacă după 72 de ore rezultatele nu sunt vizibile, se va avea în vedere tratamentul chirurgical. Există studii în care, în loc de prednison, se administrează ACTH.

Tratamentul chirurgical nu este excepţional în formele pediatrice de boală. El devine indispensabil şi în caz de hemoragie profuză, megacolon toxic, perforaţii intestinale dovedite, malignitate dovedită. Există criterii cumulative de evoluţie care conduc la recomandarea tratamentului chirurgical în cazuri mai puţin nete. Printre acestea se numără afectarea severă a creşterii (dacă survine la copil în perioada prepubertară). În aceste cazuri, reluarea creşterii postoperator este spectaculoasă.

Operaţia de şoc este excizia radicală, panrectocolectomia combinată cu ileostomia permanentă. Mortalitatea operatorie nu este mică în cazurile foarte severe.

Transformarea malignă a colitei ulceroase debutată în copilărie este subiectul unor studii extensive. Malignitatea (adenocarcinom colic) este adesea multicentrică şi radiologia sau sigmoidoscopia nu reuşesc să identifice aceste leziuni în stadiile precoce. Au risc semnificativ cazurile cu evoluţie prelungită, cele cu afectarea întinsă a jejuno-ileonului, alături de colon. Oricum, dacă nu a fost tratat chirurgical precoce, bolnavul cu rectocolită hemoragică are risc de malignitate care depăşeşte de 20 de ori riscul populaţiei generale. Riscul malignizării creşte cu durata bolii (mai mare pentru cazurile debutate în prima copilărie).

Tiparul de urmărire presupune multă minuţiozitate. Astfel, se recomandă colonoscopie anuală, cu biopsii multiple din mai multe sedii şi sigmoidoscopie cu biopsie rectală la fiecare 6 luni. Orice semn de displazie,

considerată stare precanceroasă, constituie indicaţie de colectomie. Aceste numeroase intervenţii stresează copilul care are oricum, constituţional, un profil psihologic particular.

Colita ulceroasă, în special forma severă, este o afecţiune cu prognostic rezervat pentru o perioadă îndelungată de timp.

Boala Crohn (colita granulomatoasă transmurală, colita segmentală)

Boala Crohn a colonului este o afecţiune inflamatorie cronică a intestinului, caracterizată prin afectarea discontinuă şi transmurală a tuturor păturilor peretelui intestinului şi formarea de granuloame necazeoase. Afectarea este identică pentru intestinul subţire. Incidenţa bolii este mai mică decât a colitei hemoragice şi se ridică la 1,4-3,4/100000. Se poate întâlni la orice vârstă, mai frecvent în a doua decadă.

Etiologia este necunoscută, dar s-a demonstrat afectarea imunităţii mediate celular. Rămâne necunoscută relaţia cu colita ulceroasă, cu care are simptome comune.

Histopatologic se remarcă inflamaţia transmurală, limfangiectazia, fistulele enterice şi granuloamele necazeoase care disting boala Crohn de precedenta. Fibroza secundară inflamaţiei cronice conduce la stenoze. 50-90% dintre cazuri au granuloame necazeificate. Boala este distribuită segmental. Ileonul este afectat în peste 90% dintre cazuri, iar afectarea tuturor păturilor peretelui intestinal (transmural) ca şi formarea de granuloame este tipică bolii şi diferă de colita hemoragică.

Semne şi simptome. Cele mai frecvente semne clinice sunt reprezentate de diaree şi dureri abdominale, întâlnite în 80% dintre cazuri. Diagnosticul poate fi ignorat luni şi chiar ani de zile, deoarece diareea poate fi moderată. Există cazuri în care apar diaree severă, pierdere mare în greutate, anorexie, hematochezie.

Diagnosticul este foarte dificil, deoarece simptomele sunt nespecifice. Uneori, primele semne sunt întârzierea pubertăţii şi tulburări mari de creştere şi dezvoltare. Boala mai poate fi semnalată prin anemie sau hipoproteinemie, secundare pierderilor intestinale cronice. Enteropatia exudativă, cu pierdere de proteine, este adesea singura manifestare.

Afectarea zonei perianale este de 3 ori mai frecventă în boala Crohn decât în rectocolita hemoragică. Boala regiunii anale apare înainte de declanşarea simptomatologiei intestinale. Ulceraţiile canalului anal sunt cele mai comune leziuni, conducând la formarea de fistule anale; mai rar, aceste ulceraţii conduc la distrugerea sfincterului anal.

Toate manifestările extraintestinale din colita ulceroasă pot fi întâlnite, dar într-o proporţie mult mai mică decât în rectocolita hemoragică.

Examene paraclinice. Anemia, hipoproteinemia şi VSH crescut sunt comune.

Proctosigmoidoscopia trebuie să fie primul examen solicitat. În 50% dintre cazuri, rectul este normal. Aspectul granular al mucoasei şi friabilitatea sa extremă sunt sugestive. Ulcere superficiale pot fi detectate atât pe mucoasa normală cât şi pe cea afectată.

Biopsia rectală evidenţiază granuloame cu sau fără celule gigante, cu modificări inflamatorii cronice.

Clisma baritată este mai importantă pentru diagnostic decât este pentru colita ulceroasă. Doar identificarea abceselor poate fi considerată patognomonică pentru diagnostic. Ulceraţiile de peste 2 mm, fisurile perpendiculare pe lumenul intestinal şi, frecvent, fistulele, pot fi obiectivate radiologic. Afectarea ileonului terminal se traduce printr-un lumen contractat, neregulat, cu pierderea reliefului mucoasei, cu fisuri, îngroşarea valvei ileocecale şi fistule cecoileale.

Tratament. Se consideră că tratamentul este identic cu cel din colita ulcerohemoragică, deci se recomandă azulfidină şi corticoterapie în aceleaşi doze şi pentru aceeaşi durată de timp. După obţinerea remisiunii, aceasta poate fi menţinută cu o doză minimă de prednison, cu efecte adverse minime.

Dieta trebuie să respecte apetitul şi să nu agraveze simptomatologia. Bolnavul suferă de un sindrom de malabsorbţie şi în tratamentul dietetic se va ţine cont de această observaţie.

Tratamentul chirurgical de urgenţă se indică în perforaţia de colon, hemoragia ileocolică necontrolată şi megacolonul toxic. Mai beneficiază de tratament chirurgical obstrucţia colonului secundară stenozei, abcesele, fistula şi boala perianală severă. Se mai practică colectomie subtotală dacă persistă febra, durerile abdominale şi diareea. Incidenţa cancerului colorectal este de 20 de ori mai mare decât în populaţia generală, mai ales la nivelul colonului ascendent.

Principala diferenţă histologică, în comparaţie cu colita hemoragică, este aceea că în boala Crohn sunt afectate toate straturile peretelui intestinal.

PARAZITOZE INTESTINALE

Incidenţa bolilor parazitare este crescută pe tot globul, dar variază de la o zonă geografică la alta; depinde de diverşi factori, ca de exemplu lipsa igienei, care favorizează transmiterea agentului patogen de la individul infestat la cel sănătos.

Caracteristica principală a paraziţilor intestinali întâlniţi la om este că nu conferă o imunitate totală sterilizantă, individul rămânând mereu susceptibil de a fi reinfestat.

O mare parte a parazitozelor determină numai semne banale sau sunt chiar asimptomatice. Totuşi, prezenţa paraziţilor are adesea un efect negativ asupra echilibrului

nutriţional, determinând denutriţia gazdei. În plus, afectând sistemul imunitar, denutriţia tinde să perpetueze infestarea şi să favorizeze multiplicarea paraziţilor.

Tulburările nutriţionale generate de paraziţii care colonizează aparatul digestiv se explică prin diminuarea ingestiei de alimente (datorită anorexiei), apariţia malabsorbţiei şi prin acţiunea spoliatoare a metazoarelor în caz de infestare masivă.

Oxiuriaza

Este o parazitoză frecventă, cu o netă predominanţă la copil, determinată de viermi nematozi intestinali denumiţi oxiuri (*Enterobius vermicularis*). Acesta este un vierme mic, alb, al cărui femelă are 8-13 mm, iar masculul 2-5 mm.

Pentru a înţelege simptomatologia, trebuie să cunoaştem *ciclul parazitului*. Adultul trăieşte în ileonul terminal, cec şi apendice. Femelele fecundate migrează în rect, trec de sfincterul anal, se fixează la nivelul marginii anusului şi în regiunea perianală, unde depun ouăle. Ouăle sunt embrionate şi devin infestante după numai câteva ore; după ce sunt ingerate, eliberează larvele în stomac.

Contaminarea se face pe cale digestivă, adesea prin autoinfestare. Din cauza pruritului anal, copiii îşi încarcă degetele cu ouă pe care le duc la gură. Este o boală a mâinilor murdare, afectând uneori o întreagă familie sau o colectivitate.

Semne şi simptome. În majoritatea cazurilor, parazitoza este asimptomatică, fiind depistată prin examen de laborator sau de către mamă, care observă viermii adulţi la suprafaţa scaunului sau la nivelul anusului. Ouăle fiind iritante, copilul infestat acuză prurit anal vesperal şi intermitent. Pruritul este responsabil de producerea unor leziuni de grataj în regiunea anală, leziuni care se pot suprainfecta. La fetiţe a fost observată şi vulvovaginita. Această simptomatologie determină uneori insomnie sau somn agitat, instabilitate, agitaţie.

Diagnostic pozitiv. Examenul coproparazitologic este de regulă negativ, astfel încât pentru diagnostic se recurge la *„scotch test"* sau testul cu celofan adeziv, care constă în aplicarea unor benzi adezive transparente în regiunea anală şi apoi examinarea lor la microscop, pentru a identifica ouăle de parazit. Testul se efectuează dimineaţa şi se repetă câteva zile la rând.

Tratament. Se administrează:

- pamoat de pirviniu (Vermigal, Povanyl) 5 mg/kg în doză unică, repetată la un interval de două săptămâni; medicamentul colorează scaunele în roşu;
- pamoat de pyrantel (Combantrin) 10 mg/kg în doză unică repetată după două săptămâni;
- mebendazol (Vermox) cp. a 100 mg, câte 2 cp/zi, timp de 3 zile;
- piperazina (hidrat sau adipat de piperazină – Nematoctom) în doză de 50-75 mg/kg/zi, 7 zile;
- flubendazol (Fluvermal) 100 mg, în doză unică.

Pentru a împiedica reinfestarea, este necesar să se respecte măsurile de igienă. Unghiile vor fi tăiate scurt şi mâinile vor fi spălate înainte de fiecare masă. Lenjeria de pat şi de corp trebuie spălată şi fiartă zilnic.

Ascaridiaza

Ascaridiaza este frecventă la copil. Parazitul se numeşte *Ascaris lumbricoides* şi este un nematod, un vierme rotund, alb-roz, lung de 15-35 cm, cu extremităţi efilate.

Ciclul parazitului. Adultul trăieşte în intestinul subţire al gazdei (omul), unde depune ouăle. Ouăle sunt eliminate o dată cu scaunul, sunt neembrionate, nefiind posibilă autoinfestarea. Embrionul se formează în mediul extern (în interval de 30-40 de zile) şi oul devine infestant. Ouăle de ascarid embrionate de pe sol sunt ingerate de copil o dată cu alimentele nespălate (salată) şi larvele sunt eliberate în intestinul subţire. Traversează mucoasa intestinală şi ajung la ficat prin sistemul port; după încă 3-4 zile, prin venele suprahepatice şi vena cavă inferioară, ajung în inima dreaptă, apoi în plămâni, unde părăsesc capilarul pulmonar pentru a pătrunde în alveole şi bronşiole. Străbat arborele respirator până la epiglotă şi pătrund din nou în tubul digestiv. Se stabilesc în lumenul intestinului subţire unde se transformă în adult.

Semne şi simptome. Parazitoza poate fi asimptomatică, mai ales la adult, fiind depistată cu ocazia unui examen coproparazitologic (efectuat pentru a afla cauza unei hipereozinofilii).

Se disting două tipuri de manifestări clinice:

1. *Manifestările clinice în faza larvară a parazitului* sunt cunoscute sub denumirea de sindrom Löffler. După câteva zile de la ingestia ouălor apar tuse, uneori cu expectoraţie, rar dureri toracice şi în mod excepţional hemoptizie, febră. Examenul fizic nu relevă nimic patologic, iar radiografia pulmonară evidenţiază opacităţi sistematizate sau nesistematizate, foarte labile – dispar spontan în câteva zile. Hipereozinofilia este tipică în această perioadă (30-60%), parazitul fiind într-un stadiu „tisular" de evoluţie.
2. *Manifestările clinice în faza adultă a parazitului* sunt:
   - tulburări digestive: anorexie, dureri abdominale, vărsături, antrenând uneori eliminare de ascarizi prin gură, scaune diareice în care de asemenea se elimină ascarizi;
   - tulburări psihice: ticuri, prurit nazal, iritabilitate, tulburări ale somnului (agitaţie nocturnă, coşmaruri);
   - manifestări alergice: prurit, urticarie, edem Quincke, tuse spasmodică, sindrom Löffler tardiv.

Au fost descrise şi complicaţii severe („ascaridiaza chirurgicală") care survin în infestările masive:

- ocluzie intestinală prin: obstrucţie determinată de pachet de ascarizi, volvulus (al unei anse îngreunate de numeroşi paraziţi), invaginaţie intestinală;

- perforaţie intestinală;
- pătrunderea ascarizilor în lumenul apendicular determinând apendicită acută; în căile biliare determinând icter obstructiv; în canalele pancreatice determinând pancreatită acută.

Examene paraclinice

În *stadiul larvar* al parazitului se constată:
- hipereozinofilie 15-30%;
- examenul coproparazitologic este negativ (aparent paradoxal);

În *stadiul adult* al parazitului:
- eozinofilia este moderată (5-10%) sau poate lipsi;
- examenul coproparazitologic evidenţiază ouă de paraziţi, dacă infestarea s-a făcut cu femele;
- tranzitul intestinal evidenţiază uneori viermii care apar „în negativ", dând imagini „în panglică".

Tratament. Există mai multe preparate medicamentoase eficiente:
- Levotetramisol (Decaris) – 3-4 mg/kg în doză unică;
- Piperazina sub formă de hidrat de piperazină (Nematoctom sirop 10-20%) sau adipat de piperazină (Nematoctom cp.) în doză de 50-75 mg/kg/zi timp de 5 zile;
- Pamoat de Pyrantel (Combantrin) 10 mg/kg în doză unică;
- Mebendazol (Vermox) 100 mg de 2 ori pe zi, 2-3 zile;
- Flubendazol (Fluvermal), 200 mg/zi 3 zile.

Tricocefaloza

Este o parazitoză relativ răspândită. *Trichuris trichiura* este un nematod cu o lungime de 25-30 mm.

Ciclul parazitului. Adulţii trăiesc în cec, apendice, mai rar în ileon şi se hrănesc cu sânge de la nivelul mucoasei digestive. Ouăle sunt eliminate în scaun neembrionate. Larva se formează după 2-4 săptămâni şi este ingerată de om o dată cu alimentele.

Clinic, de obicei este asimptomatică. În cazurile în care infestarea este masivă, apar tulburări digestive (dureri abdominale, diaree uneori dizenteriformă).

Examenul de laborator evidenţiază:
- anemie;
- eozinofilie;
- ouă de parazit în scaun.

Tratament. În formele benigne, tratamentul este inutil; în formele mai severe se recomandă:
- Mebendazol 100 mg de 2 ori pe zi, 3 zile;
- Flubendazol 300 mg/zi, 3 zile consecutiv.

Teniazele

Cestodele mari sunt viermi plaţi (plathelminţi) cu corpul segmentat, format din inele (proglote) şi o extremitate cefalică (scolex) dotată cu organite de fixare.

Ciclul parazitului. *Taenia saginata* adultă trăieşte în intestinul subţire al omului; proglotele posterioare se desprind pe rând, se elimină prin scaun şi eliberează mii de ouă ce adăpostesc un embrion hexacant. După ce ouăle sunt ingerate de animale (bovine), embrionul este eliberat şi străbate mucoasa intestinală, ajunge în inima dreaptă, plămân, inima stângă, circulaţia generală şi apoi în ţesutul muscular unde se transformă în larva infestantă sau cisticerc. Omul se infestează consumând carne de vacă incorect preparată, dacă aceasta conţine chisturi larvare, care în intestinul omului se transformă în tenie adultă.

Taenia solium are un ciclu asemănător, dar gazda intermediară este porcul. În ceea ce priveşte *botriocefalul*, din embrion se dezvoltă o larvă procercoidă în prima gazdă (un crustaceu), iar în a doua gazdă intermediară (un peşte) se dezvoltă larva infestantă plerocercoidă.

Cestode mici. *Hymenolepis nana* este o tenie mică (10-20 mm). Se transmite direct de la om la om prin intermediul mâinilor murdare. Ouăle se dezvoltă în stomac şi în intestinul subţire, embrionul pătrunde în lamina propria şi apoi larvele migrează în lumen, unde se formează viermii adulţi.

Manifestări clinice. Aceste parazitoze pot fi asimptomatice.

Uneori, se constată tulburări de apetit (anorexie sau bulimie), dureri abdominale, diaree, astenie, insomnie şi, în infestarea cu botriocefal, anemie megaloblastică datorată carenţei în vitamina B_{12}.

Diagnosticul se bazează pe prezenţa proglotelor în scaun şi pe depistarea ouălor caracteristice în caz de infestare cu *Hymenolepis nana*.

Tratamentul de elecţie constă în administrarea de Niclosamid 2 g (4 cp) în 2 prize, la interval de o oră, pentru copiii mai mari de 7 ani, 1 g pentru copiii în vârstă de 2-7 ani şi 0,5 g pentru copiii sub 2 ani. De asemenea, se poate utiliza Mepacrin 15-20 mg/kg în 4 prize, la interval de 5 minute.

Considerăm bolnavul vindecat numai dacă parazitul a fost eliminat cu scolex. În caz contrar, bolnavul rămâne în observaţie şi, dacă mai elimină proglote, tratamentul va fi repetat.

În infestarea cu *Hymenolepis nana* se foloseşte Niclosamid 1 g/zi pentru copii mai mari de 7 ani şi 0,5 g/zi pentru cei în vârstă de 2-7 ani, 5 zile consecutiv.

Giardiaza

Este determinată de *Giardia lamblia*, fiind cea mai frecventă dintre infestările cu protozoare (afectează 5-9% din populaţie). Omul este singura gazdă şi singurul rezervor. Parazitul are două forme:
- *forma vegetativă* sau *trofozoidul* (10-20 μm x 8-15 μm) se găseşte în duoden şi în prima porţiune a jejunului, la baza vilozităţilor. Faţa ventrală este plată, iar cea dorsală este boltită în regiunea

anterioară, ceea ce dă parazitului înfăţişarea unei jumătăţi de pară despicată în lung. Are doi nuclei, situaţi ventral în regiunea anterioară şi 8 flageli. Se multiplică rapid prin sciziune binară longitudinală;

- *forma chistică* se dezvoltă mai ales în ileonul terminal şi colon şi apare în scaun. Are formă ovoidală (10-13 μm x 7-9 μm) şi se observă 2 sau 4 nuclei.

Chisturile sunt foarte rezistente în mediul exterior şi rămân infestante timp de mai multe săptămâni. Doza infestantă este foarte mică; după anumite studii, sunt suficiente 10 chisturi pentru a declanşa boala.

Lambliaza este mai frecventă în regiunile cu condiţii igienico-sanitare deficitare. Chisturile de giardia rezistă la clorinarea apei, astfel încât contaminarea este posibilă şi prin intermediul apei infestate. Copiii sunt mai afectaţi, deoarece modalitatea de transmitere este fecal-orală. Au fost raportate epidemii de creşă.

În ţările occidentale, infestarea cu giardia determină forme uşoare de boală, cu diaree, dureri abdominale. Când copiii infestaţi sunt defavorizaţi social şi fizic sau sunt purtători ai unui deficit imunologic, giardiaza îmbracă forme severe.

Dimpotrivă, în ţările în curs de dezvoltare, boala este adesea gravă; semnele clinice, aspectul scaunelor şi leziunile mucoasei jejunale sugerează boala celiacă.

Patogenia malabsorbţiei în această parazitoză a fost un subiect mult dezbătut, dar a rămas neelucidat. S-a afirmat că acest parazit ar interveni în mecanismul absorbţiei, prin aderarea sa (în mari proporţii) la celulele epiteliale. Ar însemna că infestarea trebuie să fie masivă, pentru a acţiona asupra unei largi porţiuni a mucoasei intestinale. Sunt incriminate şi alte mecanisme: contaminarea bacteriană intraluminală, deconjugarea sărurilor biliare, inhibarea tripsinei şi lipazei. Se produc leziuni ale mucoasei intestinale, se eliberează exotoxine parazitare, se perturbă motilitatea intestinală şi, probabil, se declanşează o reacţie imunologică parazit-gazdă.

Manifestările clinice sunt variabile. Subiecţii infestaţi pot rămâne asimptomatici. În faza acută este caracteristică diareea apoasă, cu scaune explozive, urât mirositoare, anorexie, vărsături, meteorism abdominal. Durează câteva zile, cel mult 1-2 săptămâni şi se vindecă spontan.

Uneori, diareea devine cronică, intermitentă sau continuă, scaunele sunt păstoase, fetide, decolorate, abdomenul meteorizat. Se asociază astenie şi scădere ponderală.

Tabloul clinic pare să fie asemănător celui din boala celiacă, cu atât mai mult cu cât malabsorbţia poate deveni evidentă. Sindromul pseudoceliac produs de giardiază, care se vindecă după dispariţia parazitului, se întâlneşte mai ales la bolnavii cu hipogammaglobulinemie dobândită sau cu deficit selectiv de IgA.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul coproparazitologic, dar eliminarea chisturilor este intermitentă; există perioade de 5-10 zile când apar chisturile în scaun.

Detectarea antigenelor Giardiei în scaune prin tehnica ELISA pare promiţătoare. În scaunele diareice se pot identifica forme vegetative. Examenul lichidului duodenal obţinut prin tubaj duodenal este pozitiv în 60% dintre cazuri. Dacă se utilizează o tehnică specială, „enterotest", se obţin rezultate pozitive în 80-90% dintre cazuri.

Biopsia intestinală, care se practică atunci când nu se cunoaşte cauza malabsorbţiei, permite evidenţierea parazitului. Mucoasa intestinală este rar afectată, deşi au fost raportate cazuri de atrofie vilozitară moderată sau subtotală, ca substrat al sindromului de malabsorbţie. Evidenţierea acestor leziuni face obligatorie căutarea unui deficit imunitar (deficit selectiv de IgA).

Tratament. Se recomandă:

- Metronidazol (Flagyl) în doză de 15-20 mg/kg/zi, 7 zile *sau*
- Furazolidon 6-8 mg/kg/zi, 7-10 zile, în 4 doze/zi *sau*
- Tinidazol (Fasygin) 50-75 mg/kg în priză unică *sau*
- Quinacrina HCl (Atebrina) 6 mg/kg/zi în 3 doze zilnice, timp de 7 zile (max. 300 mg/zi).

Sindromul larva migrans

Sindromul *larva migrans*, după cum reiese şi din denumire, se datoreşte migrării în organe şi ţesuturi a larvelor unor paraziţi care infestează omul numai oçazional, paraziţii fiind proprii animalelor din gospodărie, mai ales câini şi pisici. Contactul strâns al preşcolarilor cu aceste animale favorizează infestarea. Se cunosc două variante clinice în climatul ţării noastre, cu prognostic diferit.

Larva migrans visceralis (LMV) mai este cunoscută şi sub numele de **toxocaroză**. Parazitul adult, *Toxocara cani*, respectiv *Toxocara cati* trăieşte la câine, respectiv la pisică. În gospodăriile în care dejecţiile animalelor infestate (care conţin ouă de paraziţi) contaminează solul, igiena defectuoasă sau geofagia preşcolarilor fac posibilă ingestia acestora. Ouăle embrionate devin larve la nivelul intestinului, de unde migrează (*larva migrans*) în ficat, miocard, plămân, chiar şi creier sau glob ocular. Ajunse la nivelul acestor organe, ele intră în „impas biologic", adică nu îşi mai pot continua ciclul evolutiv (omul este o gazdă accidentală) şi se „închistează", transformându-se în granulom eozinofil parazitar, care exercită efecte „sistemice". În evoluţie, se necrozează şi se poate calcifica (peste 2 ani). Incubaţia este variabilă (săptămâni, luni), contactul cu animalele rămâne neprecizat, iar simptomatologia este a unei boli grave, iniţial dificil de diagnosticat.

Manifestările clinice în LMV pot avea aspect îngrijorător, cu debut mai mult sau mai puţin acut, prin febră, astenie, anorexie şi scădere în greutate. Pot exista erupţii cutanate maculo-papuloase, cu caracter urticarian, asociate cu alte manifestări de coloratură „alergică", cum sunt *wheezing-ul* recurent sau permanent. Dispneea poate fi severă, fără tendinţă la autolimitare sau cu răspuns prompt la terapia antiastmatică. Hepatomegalia, uneori importantă, completează tabloul clinic. În cazuri mai rare există sindrom neurologic, sugerând chiar encefalita, sau convulsii datorate larvelor migrate în substanţa cerebrală, precum şi simptomatologie oftalmologică, care la examenul fundului de ochi se dovedeşte a fi determinată de un granulom retinian pseudotumoral.

Examenele paraclinice permit diagnosticul etiologic. Prima sugestie este formulată de hemogramă, care evidenţiază hiperleucocitoza, uneori cu aspect pseudoleucemic (40.000-60.000 leucocite/mm^3), eozinofilia atingând valori „alarmante" de peste 40%, în general 75-80%.

Se asociază şi alte semne inflamatorii, cum sunt valorile crescute ale VSH şi ale proteinei C reactive.

Radiografia pulmonară evidenţiază hiperinflaţie, imagini hilifuge şi infiltrate fugace, dar nu este sugestivă pentru diagnostic.

Creşterea valorilor TGP şi hipergamaglobulinemia, precum şi modificările ecografice hepatice nu sunt suficiente pentru a susţine diagnosticul.

Examenul coproparazitologic constant negativ constituie veritabila caracteristică a bolii (aparent un paradox, fiind vorba de o parazitoză dobândită pe cale digestivă).

Diagnosticul se susţine serologic prin demonstrarea titrurilor înalte de anticorpi anti antigen ascaridian, prin RFC (se va avea în vedere existenţa unor antigene comune cu *Ascaris lumbricoides*). Niciodată eozinofilia din ascaridiază nu atinge valorile „alarmante" din toxocaroză. CT cerebrală, oculară şi hepatică au adăugat o dimensiune nouă diagnosticului acestei parazitoze tisulare, deloc excepţională în ţara noastră. Circumstanţele diagnosticului pozitiv constau din asocierea următoarelor elemente: preşcolar (± geofagie), contact cu animale – simptomatologie sugestivă – hiperleucocitoză cu eozinofilie, examen coproparazitologic negativ, serologie pozitivă.

Tratament. Dietilcarbamazina în doză de 6-8 mg/kg/zi, administrată timp de 21 de zile constituie una dintre opţiunile terapeutice. Dozele vor fi crescute progresiv, existând pericolul reacţiei Herxheimer.

Tiabendazolul (Mintezol) se livrează sub formă de tablete de 500 mg sau suspensie (flacon de 30 cm^3 cu 3 g substanţă). Doza medie este de 25 mg/kg/zi, astfel că, pentru vârsta de 1 an, doza este de jumătate tabletă pe zi şi pentru 4 ani (20 kg) este de o tabletă pe zi. Durata tratamentului este de 4-5 zile, cu repetarea curei dacă sindromul biologic nu regresează.

Larva migrans cutanată se datoreşte larvelor de *Ankylostoma* care, o dată ajunse în tegumente (pe unde pătrund activ), rămân cantonate în stratul Malpighi, unde îşi formează „o galerie". Tabloul clinic se limitează la manifestările cutanate, care se prezintă ca un cordon linear cu lăţimea cu 1-2 mm, foarte pruriginos, care „se lungeşte" zilnic cu 1-3 cm. La „capătul" acestor linii mai închise la culoare există de obicei o veziculă, din care se poate izola larva. Traiectele cutanate se găsesc preferenţial la nivelul mâinilor, picioarelor, trunchiului şi feselor. Leziunea este extrem de pruriginoasă, în special în cursul nopţii, ceea ce impune diagnosticul diferenţial cu scabia. Lipsesc manifestările sistemice sau modificările de laborator. Examenul coproparazitologic este în mod constant negativ.

Tratament. Vindecarea poate surveni spontan, dar se preferă tratamentul cu tiabendazol (Mintezol) 25 mg/kg, 3 zile consecutiv. Dietilcarbamazina rămâne o opţiune secundară.

INSUFICIENŢA PANCREATICĂ EXOCRINĂ. FIBROZA CHISTICĂ

Principalele date de genetică şi patogenie ale fibrozei chistice (FC) au fost prezentate în capitolul „Pneumologie" şi cititorul este rugat să revadă acest capitol.

Se ştie că homozigoţii ΔF 508 se prezintă cu semne severe de insuficienţă pancreatică exocrină. De fapt, prin afectarea genetică a canalului de Cl^- se interferă secreţia tuturor glandelor mucoase, fie că sunt situate la nivelul arborelui bronşic (explică afectarea pulmonară) fie că este vorba de pancreas (insuficienţa pancreatică exocrină).

Afectarea digestivă în FC

FC este considerată cea mai comună cauză de insuficienţă pancreatică la copil (deşi 15% dintre bolnavi sunt indemni de această afectare). Recent, s-au demonstrat şi alte anomalii digestive, la alte niveluri, care explică de ce simplul tratament de substituţie a deficitului enzimelor pancreatice nu rezolvă eficient starea de denutriţie şi manifestările digestive din această afecţiune.

Astfel, s-a demonstrat că secreţia bazală gastrică este crescută, idem nivelul gastrinei serice. În paralel, este alterată secreţia de bicarbonat şi apă la nivelul sucului duodenal, fără legătură cu gradul deficitului enzimatic (sub rata secreţiei enzimatice). În consecinţă, conţinutul duodenal are un pH mult mai acid decât normal (pH < 4). La acest pH acid, activitatea lipazei pancreatice este abolită ireversibil, iar majoritatea acizilor biliari precipită, ceea ce împiedică formarea miceliilor. Defectul lipolitic constatat în aceste cazuri pare a fi în legătură cu această hiperaciditate a mediului duodenal.

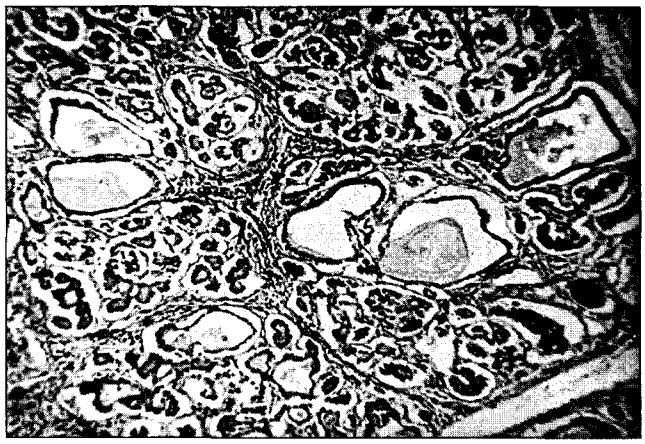


Fig. 11.12. Fibroză chistică. Aspect histologic al pancreasului. Se constată dilataţii chistice ale canaliculelor pancreatice şi depunere de substanţă acidofilă PAS pozitivă, în straturi concentrice, la nivelul dilataţiilor.

Absorbţia proteinelor este alterată datorită concentraţiei scăzute a proteazelor pancreatice (deşi proteazele din marginea în perie a epiteliului intestinal sunt crescute). Absorbţia glucidelor este alterată de asemenea, deoarece atât amilaza salivară cât şi cea pancreatică au nivel scăzut în FC, în ciuda faptului că dizaharidazele din marginea în perie au nivel crescut. În contrast, absorbţia monozaharidelor nu este alterată.

Absorbţia lipidelor este grav alterată, steatoreea fiind una dintre manifestările clasic recunoscute în FC. Aceasta ţine atât de scăderea cantitativă a lipazei, colipazei şi fosfolipazei A pancreatice, cât şi de pH-ul acid al sucului duodenal, ambele modificări alterând formarea miceliilor.

Ca o particularitate a acestor bolnavi, s-a remarcat faptul că digestia şi absorbţia proteinelor din soia sunt mult mai afectate decât a celor din laptele de vacă. Hidrolizatul proteic administrat oral este absorbit mai bine decât proteinele integrale, a căror digestie este alterată.

Se pare că activitatea maltazei din mucoasa intestinală a bolnavilor cu FC este suficientă pentru a digera amidonul, mai ales dacă se adaugă enzime pancreatice, inclusiv amilază.

Din cauza malabsorbţiei grăsimilor, rata lor de eliminare fecală este de peste 80%. Acidul oleic şi palmitic se absorb cel mai puţin. Cu cât există mai puţină albumină în mediu, cu cât activitatea lipazei este mai eficientă. 90% din activitatea lipolitică din duoden la bolnavii cu FC se datorează lipazei linguale, care joacă un rol compensator, în absenţa lipazei pancreatice.

Scăderea formării de micelii la nivel duodenal în FC este rezultatul pH-ului duodenal acid şi nivelului scăzut al acizilor biliari, care au rol esenţial în solubilizarea şi digestia grăsimilor.

Există anomalii şi în răspunsul hormonal (sistemul endocrino-gastro-intestinal), asemănătoare cu cele din celiachie. Aceste anomalii ale răspunsului hormonal explică dificultatea de obţinere a sucului pancreatic în testele de stimulare cu secretină şi pancreozină utilizate pentru diagnostic şi explică eşecul eradicării steatoreii, în ciuda unui tratament substitutiv adecvat cu enzime pancreatice.

Semnele de insuficienţă pancreatică exocrină au fost evidenţiate încă de la începutul descrierii bolii şi sunt prezente la 80-90% dintre bolnavi, înainte de împlinirea vârstei de 1 an. Doar 10-15% dintre cei afectaţi au rezerve pancreatice suficiente pentru a nu manifesta clinic maldigestie sau malabsorbţie. De fapt, acum este clar că FC, descrisă iniţial ca insuficienţă pancreatică, este o boală multiorganică, ale cărei manifestări clinice complete ţin de un factor intrinsec (subpopulaţii), dar şi de vârsta bolnavului (boala „se complică" pe măsură ce copilul înaintează în vârstă).

Prezentăm o listă de manifestări clinice în FC, cu accent asupra celor digestive (tabel 11.10.).

Ileusul meconial este cea mai precoce manifestare în FC. Se întâlneşte la 15% dintre nou născuţii care suferă de această afecţiune (se pare că este vorba de un grup genetic distinct, având un haplotip specific). Obstrucţia ileonului distal se realizează prin meconiu de o consistenţă crescută (prin scăderea cantităţii enzimelor pancreatice, scăderea conţinutului în apă, creşterea concentraţiei de proteine), în absenţa tripsinei pancreatice. Se discută şi posibilitatea unei secreţii anormale de mucus la nivelul intestinului subţire, aceasta constituind cauza principală a consistenţei crescute a meconiului. Schlesinger crede chiar că apariţia ileusului meconial ţine exclusiv de afectarea glandelor mucoasei intestinale şi nu de insuficienţa pancreatică (fig. 11.13.).

Primele semne clinice devin relevante la 48-72 de ore după naştere, atenţia medicului fiind atrasă de neeliminarea meconiului, vărsături bilioase, distensie abdominală, uneori masă tumorală palpabilă în cadranul inferior drept.

Radiografia abdominală poate arăta anse intestinale dilatate, cu nivele hidroaerice, fără aer în colon şi rect. Aspectul de bule fără nivele hidroaerice a fost comparat cu „baloanele de săpun". Clisma cu gastrografin (cu rol diagnostic şi terapeutic) poate evidenţia microcolon „funcţional".

FC este cea mai frecventă cauză de obstrucţie intestinală la nou născut (30%), restul cauzelor putând fi atrezia intestinală, boala Hirschprung, voluvulus-ul, malrotaţia. Meconiul constituie o masă lipicioasă, verde închis, alcătuită din celule descuamate, mucus şi bilă, care se acumulează în intestin în timpul vieţii fetale şi se elimină la scurt timp după naştere. Meconiul este steril, flora invadând intestinul după 48 de ore. 70-80% din volumul meconiului este reprezentat de apă. Substanţa uscată din meconiu este alcătuită, în cea mai mare parte, din glicoproteinele mucusului. Meconiul are o vâscozitate

Tabel 11.10. Manifestări digestive în fibroza chistică (Schwachman, 1975).

După vârstă		După incidenţă	
A. Nou născut	ileus meconial (± peritonită meconială)	*A. Comune (peste 10% dintre bolnavi)*	ileus meconial
	pseudochist de colon transvers		insuficienţă pancreatică exocrină
	atrezie de intestin subţire		echivalent de ileus meconial
	icter colestatic neonatal		prolaps rectal
	diaree intratabilă		întârzierea creşterii
B. Sugar şi copil mic	steatoree	*B. Rare (2-10%)*	ciroză
	prolaps rectal		hipertensiune portală (varice esofagiene şi melenă)
	hernie inghinală (sau femurală)		diabet
	echivalent de ileus meconial		deficienţă de vitamine (A, E, K)
	reflux gastroesofagian		deficienţă de lactoză
	icter colestatic	*C. Foarte rare (sub 2%)*	hipoprotrombinemie
	hepatomegalie		invaginaţie intestinală
C. Copil mare	echivalent de ileus meconial		pancreatită acută şi recurentă
	prolaps rectal		calcificări de pancreas
	invaginaţie intestinală, volvulus		ulcer duodenal
	ciroză biliară Bodian		colelitiază
	hipertensiune portală		colecistită
	colelitiază, colecistită		pneumatoză intestinală

excesivă datorită conţinutului relativ scăzut în apă (66%) al celor cu ileus meconial, faţă de 73% la nou născuţii normali. Sursa proteinelor din meconiu este lichidul amniotic. Albumina reprezintă proteina principală a lichidului amniotic. În meconiul nou născuţilor cu FC, cantitatea de proteine este de 11,8 faţă de 0,11 cât este normal, din cauza digestiei insuficiente secundară deficitului enzimelor pancreatice. Meconiul normal conţine 50% proteine legate de glucide (în FC proporţia este de numai 10%).

Dizaharidazele (lactaza, sucraza, maltaza) sunt semnificativ crescute în meconiul din FC în comparaţie cu copiii sănătoşi. Ileusul meconial este consecinţa afectării glandelor intestinale şi nu a pancreasului.

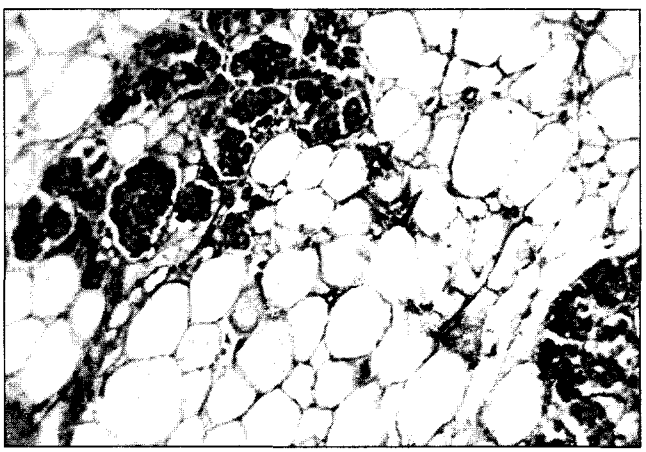


Fig. 11.13. Fibroză chistică. Lipomatoză pancreatică. Se remarcă aspectul „intact" al insulelor Langerhans care „plutesc" într-o masă de celule pancreatice transformate în celule lipomatoase. Aspect al pancreasului într-un caz de evoluţie a bolii de numai 6 ani.

Testul meconial, care se foloseşte ca *screening* la nou născut, se bazează pe demonstrarea conţinutului crescut în albumină al meconiului. Deoarece numărul rezultatelor fals pozitive şi fals negative este însă foarte mare, există tendinţa ca această metodă să fie abandonată.

Ileusul meconial (± peritonita meconială) se dezvoltă intrauterin şi se evidenţiază postnatal, în perioada neonatală precoce. Există şi alte anomalii antenatale care pot atrage atenţia asupra FC, şi anume: întârzierea creşterii intrauterine, stenoza şi atrezia ileală sau jejunală, chist de intestin subţire, omfalocel, hidrocel, hernie inghinală, criptorhidrie.

Apariţia ileusului meconial la primul născut creşte riscul de repetare a lui la ceilalţi fraţi la 30%. Oricum, deşi boala se transmite după un tipar autozomal recesiv, numărul descendenţilor bolnavi proveniţi din părinţi heterozigoţi depăşeşte procentul estimat de 25%, ceea ce sugerează o altă asociere (posibilitatea a 2-3 alele recesive la nivelul aceluiaşi locus, ceea ce s-a şi dovedit de fapt).

Tratamentul ileusului meconial este chirurgical. În ultimii ani (din 1973) se obţin rezultate terapeutice remarcabile cu ajutorul clismelor cu gastrografin (diatrizoat meglumine). Fiind vorba despre o substanţă hipertonă, există pericolul de a se produce colaps, clisma putând induce pierderea unei cantităţi remarcabile de apă şi electroliţi. Gastrografinul are acţiune de detergent, favorizând pătrunderea lichidului în meconiu şi mobilizarea acestuia din urmă. S-a mai încercat, cu rezultate favorabile, clisma înaltă cu Mucomyst (N-acetilcisteina),

care are ca efect scăderea vâscozităţii mucoproteinelor. Oricum, mortalitatea operatorie este de 50%, iar supravieţuirea îndelungată se întâlneşte la doar 20% dintre bolnavi. Totuşi, dacă depăşesc vârsta de 6 luni, durata medie de viaţă a acestor pacienţi este comparabilă cu a altor grupe de bolnavi cu FC. Între 1973-1987 (SUA), mortalitatea sub 1 an a fost de 4% la cei cu ileus meconial şi de numai 2% la cei fără ileus meconial.

Manifestările hepatice în FC nu sunt considerate patognomonice, unii autori recunoscându-le ocazional. Boala hepatică depistată la examenul clinic este întâlnită doar la 2,2% dintre bolnavi, iar Di Sant Agnese a identificat ciroza biliară Bodian la 5% dintre bolnavii trecuţi de vârsta de 12 ani; s-a constatat că nou născuţii decedaţi cu FC prezentau în procent de 33% dintre cazuri colestază difuză şi modificări periportale. Afectarea hepatică în FC se întâlneşte în 10-33% dintre cazuri, fiind variabil recunoscută, în funcţie de lotul de bolnavi luaţi în studiu şi de „exigenţele" autorilor. Din punct de vedere clinic, cele mai pregnante manifestări sunt icterul colestatic (neonatal) şi hepatomegalia. În cele mai multe cazuri, nu există semne clinice evidente de afectare hepato-biliară. Demonstrarea suferinţei hepatice prin teste paraclinice „obişnuite" este inoperantă, căci nu există nici un test hepatic specific modificat. Valorile transaminazelor, bilirubinei, timolului şi electroforeza proteinelor serice pot fi normale, ducând la subevaluarea acestei afectări. Prelungirea timpului de protrombină este greu de interpretat, căci nu exprimă doar afectare hepatocelulară, ci poate fi secundară malabsorbţiei asociate de vitamina K (liposolubilă). Sindromul hemoragic este considerat o manifestare „clasică" în FC.

Pentru obiectivarea suferinţei hepatocelulare în FC, unii autori au manifestat entuziasm pentru valoarea diagnostică a gamaaminopeptidazei. Dozarea radioimună a acizilor biliari, deşi părea seducătoare, se dovedeşte a oferi date mascate, deoarece absorbţia intestinală (alterată în FC) concură mai mult decât boala hepatică propriu-zisă la determinarea nivelului lor seric. Tulburarea metabolismului acizilor biliari este afectată în mod complex în FC (scade cantitatea de săruri biliare). Compoziţia bilei este litogenă, de aceea se înregistrează un număr mai mare de cazuri de litiază biliară la bolnavii cu FC. Singura metodă care obiectivează suferinţa hepatică în această afecţiune este *biopsia hepatică.* Oppenheimer şi colaboratorii au publicat în anul 1975 un studiu extrem de documentat referitor la leziunile hepatice din FC. Se acceptă existenţa a două tipuri de leziuni hepatice şi anume leziuni specifice bolii şi, mai frecvent întâlnite, leziuni nespecifice. Dintre leziunile hepatice specifice se citează ciroza biliară Bodian şi dopurile de mucus (PAS pozitive) din căile biliare hepatice şi extrahepatice.

Sub vârsta de 1 an, ciroza biliară Bodian a fost întâlnită la 11,9% dintre bolnavi. Dopurile de mucus PAS pozitive au fost întâlnite la 34% dintre sugarii sub 3 luni şi la 28% dintre sugarii peste această vârstă. Dopurile de mucus se găsesc preponderent în canalele intrahepatice mari, adiacente hilului hepatic. Leziunile hepatice nespecifice se întâlnesc la maxim 50% dintre sugarii sub 1 an, având grade diferite de severitate: fibroza spaţiilor porte, proliferarea de neocanalicule biliare, cu aspect pseudoatrezic, uneori infiltrat cu mononucleare în spaţiile porte. Aceste aspecte pot sugera ca diagnostic alternativ hepatita neonatală (mai ales dacă se supraadaugă staza biliară în hepatocite sau în canaliculele biliare), atrezia biliară extrahepatică sau sepsis-ul, dacă nu sunt interpretate în context clinic sau în paralel cu aspectul histopatologic al pancreasului. Steatoza hepatică, asociată stărilor de malnutriţie severă, este considerată de asemenea o leziune hepatică nespecifică, secundară maldigestiei, malnutriţiei, din cauza insuficienţei pancreatice exocrine sau malabsorbţiei induse de atrofia vilozitară.

Deci, deşi 20-50% dintre bolnavii cu FC au anomalii hepatice, doar 20% au semne clinice, cele mai comune fiind icterul obstructiv (la nou născut) şi hepatomegalia (prin steatoză).

Ficatul gras independent de starea nutriţională a subiectului rămâne una dintre cele mai constante anomalii hepatice întâlnite în FC. Steatoza hepatică este cea mai frecventă leziune hepatică a bolnavilor cu FC, ce apare în 1/3 din cazuri, asociind hepatomegalie masivă şi hipoglicemie, tablou comparat de unii autori cu un sindrom *Reye-like,* la care se adaugă malnutriţie cronică, edeme şi hipoproteinemie. Steatoza s-ar datora sintezei defectuoase a trigliceridelor cu densitate scăzută sau chiar unui deficit secundar de carnitină. Scăderea disponibilităţii de carnitină duce la scăderea transportului acizilor graşi la nivelul mitocondriilor, scăderea cetogenezei prin oxidare mitocondrială a acizilor graşi şi consecinţe metabolice ale maladaptării la foame.

Pentru sugari, deficitul sistemic de carnitină este caracterizat prin steatoză hepatică, hipoglicemie şi defect de cetogeneză indusă de foame. Se adaugă, de asemenea, şi o reesterificare crescută a acizilor graşi în trigliceride. Copiii cu malnutriţie protein-calorică au nivele scăzute de carnitină (normal 47 ± 12 μmol/l). Stress-ul acut reprezentat de infecţie şi lipsa aportului alimentar precipită depunerea de grăsimi în ficat şi decompensarea hepatică, în prezenţa unei cantităţi inadecvate de carnitină în comparaţie cu nevoile metabolice crescute de oxidare a acizilor graşi. Deficitul de acizi graşi esenţiali, frecvent întâlnit în FC, poate avea de asemenea rol în infiltrarea grasă a ficatului în cursul unor afecţiuni acute intercurente iar răspunsul hipocetolitic la foame sugerează că defectul în oxidarea acizilor graşi este răspunzător, cel puţin parţial, de steatoza hepatică. Simptomatologia hepatică este rară şi uneori subtilă, iar afectarea căilor biliare poate apărea independent de cea a parenchimului hepatic.

Creşterea nivelului seric al acizilor biliari ar fi paralelă cu severitatea afectării hepatice şi a obstrucţiei biliare. S-a discutat, de asemenea, dacă originea leziunilor hepatice nu ar trebui căutată în obstrucţia canalului hepatic comun, prin fibroza pancreatică, caracteristică bolii. În afară de colestază, aceasta ar putea explica spectrul larg al leziunilor hepatice, precum şi evolutivitatea acestora.

Echivalentul de ileus meconial (sindromul de obstrucţie intestinală distală) este o manifestare clinică recunoscută în FC. Din punct de vedere clinic, bolnavul prezintă vărsături bilioase, distensie intestinală, absenţa eliminării scaunului în ultimele 24 de ore. Diagnosticul diferenţial cu boala Hirshprung este greu de făcut. Uneori, se poate decela clinic o masă cecală palpabilă, iar în antecedente se relatează constipaţie recurentă. La originea acestei simptomatologii contribuie achilia pancreatică, secreţiile intestinale foarte vâscoase, alimentele rămase nedigerate, tulburările de motilitate intestinală, staza fecală, la care se poate asocia deshidratarea.

Tratamentul nu este de obicei chirurgical, ci constă în administrarea orală sau rectală de N-acetilcisteină sau clismă cu gastrografin (comparabil cu tratamentul ileusului meconial autentic). De altfel, această manifestare este mai frecventă la copiii care au prezentat iniţial ileus meconial.

Invaginaţia intestinală poate fi o complicaţie a precedentei manifestări, dar se întâlneşte doar la 1% dintre bolnavi. Bolul fecal extrem de aderent realizează o invaginaţie de tip ileo-colic, cu manifestările clinice clasice, inclusiv sânge în scaun în 25% dintre cazuri. Tratamentul este chirurgical. Vârsta medie la care apare invaginaţia din FC este de 9 ani şi 1/2 (4-16 ani). Etiologia este similară cu cea a echivalentului de ileus meconial şi recurenţa fenomenului este recunoscută. În orice invaginaţie intestinală apărută la un copil de peste 2 ani testul sudorii devine obligatoriu.

Refluxul gastro-intestinal, ca şi ***prolapsul rectal*** au fost clasificate, de asemenea, ca semne de FC.

Iniţial, s-a crezut că afectarea pulmonară cronică reprezintă efectul FC asupra plămânului, dar ulterior s-a dovedit că asocierea refluxului gastro-intestinal agravează şi întreţine manifestările respiratorii ale bolii.

Prolapsul rectal se întâlneşte la 22% dintre copiii cu vârsta de 1-2 ani care suferă de FC. Este recurent şi se datoreşte unor scaune foarte voluminoase, frecvent unor mase fecale dure, musculaturii atrofice a regiunii (secundară malnutriţiei) ca şi presiunii abdominale crescute ca urmare a tusei cronice din boala pulmonară. Maximum de incidenţă se notează între 6 luni – 3 ani; prolapsul devine rar peste vârsta de 5 ani. Există bolnavi pentru care prolapsul rectal a constituit primul semn clinic de prezentare la medic, de aceea, la vârsta incidenţei maxime, se impune un test *screening* de depistare a FC. În SUA, se declară că etiologia cea mai frecventă a prolapsului rectal este FC. Se consideră că răspunde favorabil la terapia dietetică şi tratamentul substitutiv cu enzime pancreatice.

Pancreatita recurentă este o complicaţie întâlnită în cazurile de FC fără semne clinice de insuficienţă pancreatică exocrină. Secreţiile pancreatice de vâscozitate excesivă duc la obstrucţia canaliculelor pancreatice şi, deci, la episoade recurente de autodigestie prin enzime pancreatice. Uneori, există chiar manifestări clinice de pancreatită acută, după mese bogate în lipide, ingestie de alcool sau utilizarea de tetracicline.

Diabetul zaharat este cu 25% mai frecvent la bolnavii cu FC în comparaţie cu un grup martor. El se întâlneşte doar în 1-2% dintre cazuri la vârstele mici; incidenţa sa creşte la 13% la bolnavii cu vârste peste 25 de ani.

Foarte recent, pentru ileus meconial sau echivalent de ileus meconial, se recomandă nu numai spălătura intestinală cu o soluţie electrolitică echilibrată conţinând polietilenglicol ca agent osmolar neabsorbabil, ci şi cisapride (Prepulside), un nou medicament gastro-intestinal prokinetic, care are efect în tulburările de motilitate intestinală (influenţează favorabil şi flatulenţa şi distensia abdominală). Rolul acestui medicament ar fi în special preventiv, pentru evitarea episoadelor recurente de echivalent de ileus meconial. Doza de cisapride este de 0,16 mg/kg. În afara episoadelor de diaree-steatoree, tranzitul intestinal este încetinit în FC şi acest medicament îl influenţează pozitiv.

Se pare că frecvenţa şi consistenţa scaunelor nu constituie indicatori fideli ai gradului de maldigestie în FC.

Malnutriţia în fibroza chistică

Dezvoltarea staturo-ponderală întârziată este rezultatul afectării gastro-intestinale şi pancreatice din această afecţiune. Insuficienţa pancreatică exocrină, marker şi semn cardinal al afecţiunii, conduce la malnutriţie, întârziere în dezvoltare, pierderea ţesutului celular subcutanat şi abdomen mărit de volum, în ciuda unui aport normal de alimente. Ca expresie a sindromului de malabsorbţie, scaunele sunt mai frecvente, mari cantitativ, steatoreea se datorează scăderii lipazei pancreatice şi acizilor biliari în cantitate redusă, precum şi scăderii secreţiei de bicarbonat, care condiţionează un pH duodenal acid. Acesta contribuie la inactivarea lipazei pancreatice şi explică ineficienţa enzimelor pancreatice administrate cu rol substitutiv. *Există cazuri în care diagnosticul de FC se suspectează la un bolnav care se prezintă la medic exclusiv pentru întârziere severă în dezvoltare.*

Maldigestia/malabsorbţia proteică conduce la edeme hipoproteice, FC fiind prima cauză de astfel de edeme la sugarul din primul trimestru de viaţă (excluzând deficienţele grave de aport). Malabsorbţia grăsimilor conduce

şi la sindrom de hipovitaminoză (vitaminele liposolubile A, D, E, K). Îmbunătăţirea stării de nutriţie are ca afect ameliorarea funcţiei pulmonare, existând corelaţie între aceste elemente. Cu cât pH-ul duodenal este mai acid, cu atât activitatea enzimelor pancreatice este mai sever interferată. Capsulele enterosolubile se dizolvă la pH alcalin. La pH 6 ele se dizolvă în 10-15 min şi timpul necesar de acţiune este de 100 minute.

Paralelismul între subnutriţie şi agravarea funcţiei pulmonare a fost demonstrat, speculându-se chiar o relaţie cauză-efect: energia se consumă pentru suţinerea funcţiei pulmonare, iar bolnavul este capabil să mănânce atât încât să acopere necesarul energetic global.

Principala consecinţă a malnutriţiei se reflectă probabil asupra muşchilor respiratori şi în special asupra diafragmului (experimental, malnutriţia induce o diminuare importantă a masei diafragmului). În cursul bolii se adaugă efortul respirator necesar susţinerii unei activităţi respiratorii laborioase, consecinţă a scăderii importante a complianţei pulmonare (secundară sindromului bronhoobstructiv), la care se pare că se adaugă un defect de sinteză de surfactant. Malnutriţia influenţează negativ capacitatea reparatorie a parenchimului pulmonar, supus permanent agresiunii infecţioase repetate. În aceste condiţii, malnutriţia nu mai poate fi privită ca un efect exclusiv al insuficienţei pancreatice (care ar putea fi rezolvată prin tratament substitutiv), ci este rezultatul cumulativ al infecţiilor pulmonare repetate, proteolizei importante de la nivel muscular şi alterării profunde a digestiei şi absorbţiei alimentelor. S-a mers până acolo încât s-a folosit administrarea suplimentară de dietă elementală prin tub nazogastric, timp de 24 ore, paralel cu administrarea curentă de alimente. Se suplimentează astfel raţia protein-calorică cu 30% şi se încearcă „ruperea" cercului vicios, cu scopul ameliorării funcţiei pulmonare.

Deşi deficitul nutriţional în FC este de tip malnutriţie protein-calorică, există o scădere mai marcată a sintezei de proteine, datorită stress-ului realizat de boala pulmonară cronică. Într-un studiu publicat de Shepard în 1986, autorii încearcă o suplimentare protido-calorică a raţiei, cu 120-140%, care are ca efect nu numai ameliorarea stării de nutriţie, ci şi a funcţiei pulmonare, deoarece bolnavul cu FC se află în stress catabolic cronic şi orice nouă infecţie pulmonară alterează suplimentar metabolismul proteic. Orice supliment de proteine ajunge în cele din urmă să asigure secreţia de proteine. Numai suplimentarea energetică simplă are efecte „marginale". Sinteza de proteine este însă mare consumatoare de energie şi, până apare „adaptarea" la acest nou nivel, suplimentarea nutriţională este fără efect.

Relaţia nutriţie – stare funcţională respiratorie este argumentată şi prin îmbunătăţirea temporară a funcţiei respiratorii la bolnavii care primesc alimentaţie parenterală (în unele experimente se foloseşte administrarea suplimentară energetică pe cateter venos central). Agravarea stării de nutriţie deteriorează muşchii respiratorii, ducând la retenţia secreţiilor, alterarea metabolismului prostaglandinelor şi creşterea efectului lor bronhoactiv. Atunci când, pe loturile luate în studiu, s-a încetat administrarea suplimentului nutriţional (120% aport caloric, 2,5 g/kg/aport proteic şi 0,5-3 g lipofundin/120 kcal), tot ceea ce câştigase se pierde ca efect în 6-12 luni. Acizii linoleic şi linolenic, ca şi acizii graşi saturaţi (deficitari din cauza malabsorbţiei din FC), inhibă sinteza de prostaglandine. În această teorie, alterarea metabolismului prostaglandinelor – dependentă de malnutriţie – constituie placa turnantă a deteriorării funcţiei pulmonare în FC. Plămânul este organul în care prostaglandinele se sintetizează şi se metabolizează într-o proporţie mare.

Acidul linoleic este foarte important pentru sinteza prostaglandinelor. Din cauza nivelului scăzut al acidului linoleic în FC, producţia de prostaglandine având ca precursori acidul arahidonic este mult crescută. Aceasta se asociază cu bronhoconstricţie şi vasoconstricţie pulmonară, ceea ce ar putea explica boala pulmonară cronică a acestor bolnavi (PGE se inactivează în proporţie de 60-90% după ce a trecut prin plămâni). În FC există o compoziţie anormală a lipidelor diferitelor ţesuturi precum şi a fracţiunilor lipidice ale serului. S-a demonstrat un nivel scăzut de acid linoleic (de 250 ori sub valorile normale) şi creşterea concomitentă a acizilor palmitic şi oleic. Evoluţia bolii pare a fi favorabil influenţată de administrarea parenterală de acizi graşi polinesaturaţi. Compoziţia alterată a diferitelor fracţiuni lipidice plasmatice în FC pare a fi secundară insuficienţei pancreatice exocrine şi nu unui defect primar al bolii însăşi.

Actualmente, se consideră că cea mai precoce şi mai severă manifestare clinică a FC la vârstele mici este apariţia malnutriţiei protein-calorice, caracterizată prin triada clinică edeme, hipoproteinemie şi anemie. Sindromul poate debuta la 3-8 săptămâni. Ceea ce este foarte ciudat este că, deşi sindromul de malnutriţie este explicat în totalitate prin existenţa insuficienţei pancreatice exocrine, adausul de enzime pancreatice la un aport protein-caloric adecvat nu ameliorează suficient starea nutriţională. Această „inabilitate" de a folosi enzimele pancreatice administrate în sens substitutiv s-ar corela cu modificările pH-ului intestinal (prea acid). S-a discutat chiar necesitatea asocierii de bicarbonat la enzimele pancreatice.

Starea de malnutriţie în FC se asociază cu deficit de vitamine liposolubile. Vitamina A scade datorită malabsorbţiei lipoproteinelor, scad *retinal binding protein* şi prealbumina. În mod experimental, deficitul de vitamina A duce la metaplazia canalelor pancreatice şi atrofie pancreatică.

Vitamina E este şi ea deficitară, deşi are un rol important în asigurarea duratei medii de viaţă a eritrocitelor şi în sinteza prostaglandinelor.

Vitamina K deficitară în FC poate conduce la sindrom hemoragic major. Deficitul de vitamina K ţine atât de un aport neadecvat, de malabsorbţie asociată cu disfuncţia pancreatică, cât şi de scăderea sintezei sale sub influenţa florei intestinale.

Bilanţul energetic devine rapid deficitar la bolnavii care suferă de FC. În afară de dificultăţile de digestie/absorbţie, se asociază nevoi crescute (legate de deperdiţia fecală, creşterea travaliului cardiac şi pulmonar, hipercatabolismul din repetatele infecţii bronhopulmonare). Nevoile pot atinge astfel 130% din raţia calorică a unui copil sănătos de aceeaşi vârstă.

Mortalitatea prin boala respiratorie cronică este de 50% dacă se asociază malnutriţie şi de numai 24%, dacă aceasta a putut fi evitată.

Diagnosticul paraclinic în FC

Determinarea cantitativă a clorurilor în sudoare constituie testul paraclinic considerat esenţial pentru diagnosticul pozitiv al FC. Cauza concentraţiei hiperelectrolitice a sudorii este consecinţa afectării canalului de Cl^- la nivel membranar celular. Testul sudorii este specific şi pozitiv în 99% dintre cazuri.

Metodele utilizate pot fi împărţite în calitative (testul dactiloscopic Webb-Geiger, căzut în desuetitudine acum) sau cantitative. Metoda cantitativă are la bază stimularea secreţiei sudorale prin diferite procedee, în sudoarea recoltată determinându-se cantitativ Cl^- şi Na^+, care se exprimă în mEq/l.

Stimularea transpiraţiei se poate face pe cale termică sau prin mijloace farmacodinamice. Se utilizează preferenţial iontoforeza cu pilocarpină sau injectarea intradermică de 0,1-0,2 ml din soluţia 0,001% de pilocarpină, la nivelul feţei volare a antebraţului, în prealabil degresată cu alcool şi eter. Cantitatea de transpiraţie se colectează cu hârtie de filtru într-un timp determinat de 30 min. Hârtia se „spală" cu apă bidistilată şi în această soluţie se dozează Cl^- şi Na^+, exprimaţi în mEq/l. Se admit valori normale ale Na^+ de 43 mEq/l şi de 30 mEq/l pentru Cl^-. La o concentraţie a Cl^- peste 70 mEq/l, diagnosticul de FC este indubitabil.

O altă metodă cantitativă se bazează pe tehnica osmometrică (descrisă de Webster), osmolaritatea fiind paralelă cu concentraţia electrolitică. După stimularea timp de 1 minut cu pilocarpină a unei suprafeţe de piele, sudoarea obţinută se colectează cu micropipeta. Sudoarea se introduce în camera osmotică, unde se măsoară presiunea osmotică. Osmolaritatea de 170 mmol/kg este normală, dar peste 210 mmol/kg se poate susţine diagnosticul de FC. Testul nu este aplicabil la nou născutul sub 8 zile, deoarece, în mod fiziologic, nou născuţii au osmolaritatea sudorală crescută. În sfârşit, s-au conceput şi aparate electronice de dozare a Cl^- şi Na^+ în sudoare, prin recoltarea directă a sudorii de pe piele, utilizând un electrod selectiv de Na^+. Electrodul selectiv de Na^+ este piesa principală a acestui aparat. Se transformă o mărime chimică (concentraţia de Na^+) într-o mărime electrică (diferenţa de potenţial), care este integrată şi transformată bilateral, fiind ulterior decodificată pe ecran. Electrozii speciali sunt de sticlă, deşi pe viitor se preconizează un tip de electrozi cu membrană. Prin aceste metode electronice se reduce timpul de obţinere a rezultatului, scade preţul de cost şi se îmbunătăţeşte fiabilitatea metodei. Există două tipuri de probleme (altele decât cele tehnice) de care trebuie să ţinem cont atunci când discutăm valoarea diagnostică a testului sudorii, şi anume: indicaţiile testului sudorii (tabelul 11.11.) şi condiţiile fiziologice sau patologice asociate cu o concentraţie crescută a electroliţilor în sudoare (tabelul 11.12.). Nu există nici o legătură între severitatea bolii şi gradul anomaliei electrolitice.

Tabelul 11.11. Indicaţii de efectuare a testului sudorii la copil.

1. Orice bolnav suspect de FC
2. Orice bolnav având un frate diagnosticat cu FC
3. Tuse cronică
4. Infecţii respiratorii cronice sau recurente
5. Bronşite astmatiforme repetate
6. Curbă ponderală nesatisfăcătoare
7. Scaune voluminoase, grăsoase
8. Boala celiacă
9. Polipoza nazală
10. Hipoproteinemie (după excluderea unor cauze renale)
11. Hipoprotrombinemie
12. Obstrucţia intestinală la nou născut
13. Bronşiectazia
14. Atelectazia lobară
15. Icter colestatic neonatal
16. Ciroza la copil şi adolescent
17. Hipertensiune portală la copil şi adolescent
18. Şoc caloric
19. Aspermie

Tabel 11.12. Situaţii clinice asociate cu creşterea concentraţiei electroliţilor în sudoare.

1. Fibroza chistică
2. Insuficienţa corticosuprarenaliană netratată
3. Diabetul insipid nefrogen ereditar
4. Hipotiroidismul ereditar
5. Hipoparatiroidismul
6. Colestaza familială (boala Byler)
7. Mucopolizaharidoze, fucosidoza
8. Malnutriţie severă
9. Displazie ectodermală
10. Deshidratare acută
11. Insuficienţă cardiacă
12. Anorexie nervoasă
13. Glicogenoză tip 1
14. Sindrom Mauriac

Se consideră valori limită pentru Na^+ 47-74 mEq/l şi pentru Cl^- între 47 şi 77 mEq/l. Peste aceste concentraţii, testul sudorii este considerat pozitiv. În perioada de nou născut nu poate fi utilizat, existând pe de o parte o cantitate mică de sudoare care poate fi recoltată şi, pe de altă parte, valori fals crescute, legate de vârstă. Bolnavii de FC cu edeme pot avea testul sudorii fals negativ.

Depistarea precoce a FC la nou născut se poate face cu BM – test meconium, care permite punerea în evidenţă a unei cantităţi crescute de albumină în meconiul nou născutului, având drept cauză o cantitate mai scăzută de enzime pancreatice, caracteristica bolii. Importanţa metodei pare să fi fost supraestimată în anii precedenţi, deoarece azi se ştie că a condus la multe rezultate fals pozitive sau fals negative şi că oricum trebuie confirmată prin testul sudorii.

Determinarea enzimelor de origine pancreatică în ser sau sucul duodenal constituie o metodă obiectivă de demonstrare a insuficienţei pancreatice exocrine, deşi, pentru laboratoarele clinice din ţara noastră, metoda pare laborioasă şi cu utilitate practică redusă.

Amilaza serică are origine salivară şi pancreatică, cele două fracţiuni putând fi distinse electroforetic. În FC, amilaza de origine pancreatică este foarte scăzută sau absentă. Lipaza serică este, în cea mai mare parte, de origine pancreatică, astfel că nivelul său seric scăzut poate fi un marker de FC.

Tripsinogenul seric are origine exclusiv pancreatică, de aceea determinarea lui constituie un important test de diagnostic (cu valoare incomparabil mai mare decât determinarea tripsinei în scaun). Cel mai utilizat test actual este determinarea radioimună a tripsinogenului seric, care scade în insuficienţa pancreatică şi creşte în distrucţia pancreatică, inclusiv în FC. Valorile normale ale tripsinogenului dozat prin RIA sunt prezentate în tabelul 11.3. RIA pentru tripsinogen se efectuează din spot sanguin uscat, recoltat cu secretagoge de la nou născut în cadrul programului de *screening*.

Determinarea cantitativă a enzimelor pancreatice din sucul duodenal se face prin tubaj duodenal ghidat fluoroscopic. După 10 minute de la injectarea de pancreazimin se recoltează sucul duodenal, din care se dozează cantitativ amilaza, lipaza, tripsina şi chimotripsina şi, de asemenea, se determină volumul, pH-ul şi conţinutul în bicarbonat. În FC, vâscozitatea sucului duodenal este crescută, iar cantitatea de bicarbonat de Na este redusă. La 85-90% dintre bolnavii cu FC enzimele pancreatice sunt absente sau în concentraţii mult scăzute.

Tabel 11.13. Valorile serice ale tripsinogenului cationic determinat prin metoda radioimună. (după G. Cleghorn, 1985)

0-6 luni	31,3 ± 5,4 µg/l
6-12 luni	37,1 ± 6,9 µg/l
3-5 ani	28,3 ± 3,2 µg/l
7-10 ani	34,9 ± 2,2 µg/l

Activitatea chimotripsinei se poate măsura şi indirect, prin evaluarea urinară a acidului paraaminobenzoic (PABA), care rezultă din scindarea de către chimotripsină a unui tripeptid sintetic (N benzoil-1-tirozil PABA), care se administrează oral. Pentru aceasta există kit-uri comerciale.

Determinarea cantitativă a lipidelor în scaun poate obiectiva steatoreea, iar testul de absorbţie a vitaminei A, utilizat clasic pentru a se demonstra malabsorbţia, pare de domeniul istoriei.

În ultimii ani, laboratoarele hiperspecializate de genetică medicală identifică bolnavii şi heterozigoţii pentru FC, folosind metoda endonuclează (Southern) sau PCR (*polymerase chain reaction*). Aceste metode au permis detectarea locusului genei pentru FC, pe braţul lung al cromozomului 7 şi identificarea unor subpopulaţii diferite în funcţie de haplotip. Este probabil că aceasta va fi metoda de diagnostic a viitorului în FC, genotipul bolnavului cu FC putând să ofere nu numai elemente de diagnostic pozitiv, ci şi date prognostice, etnice etc. Se mai pot adăuga aici contribuţia examenului radiologic pentru evaluarea şi prognosticul bolnavului cu FC, valoarea examenelor bacteriologice din spută, toate testele care obiectivează sindromul de maldigestie/ malabsorbţie, dar toţi autorii sunt de acord că nici unul dintre aceste teste nu egalează în valoare diagnostică testul sudorii propus de Di Sant Angese în anul 1953.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ

Definiţie. Hepatita cronică este definită prin prezenţa manifestărilor clinice, biochimice şi histologice de inflamaţie hepatică cronică, cu evoluţie continuă, fără ameliorare, timp de minimum şase luni sau prin prezenţa inflamaţiei cronice hepatice nerezolvate timp de 6 luni.

Clasificare. Clasificarea hepatitelor cronice şi a cirozelor hepatice se face în funcţie de criteriul etiopatogenic şi de criteriul morfologic: necroinflamaţie (*grading*) şi fibroză (*staging*).

Clasificarea etiopatogenică este următoarea:
- hepatită cronică virală, cu virus B, C, D;
- hepatită autoimună;
- hepatită indusă de medicamente;
- hepatită metabolică (boala Wilson, deficit de α-1 antitripsină);
- hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună;
- ciroza biliară.

Hepatitele cronice virale domină etiologia hepatitelor cronice la copil şi vor fi tratate în acest capitol.

Epidemiologia infecţiei *cu virusul hepatitic B (VHB).* Infecţia cu VHB evoluează endemic, prevalenţa acesteia

fiind semnificativ diferită în funcţie de zona geografică. În România, prevalenţa infecţiei cu VHB este de aproximativ 7%. Ponderea hepatitei B în ţara noastră este de 22% din totalitatea bolilor cronice hepatice, dar diferă în funcţie de grupa de vârstă: 10% dintre bolile hepatice cronice sub vârsta de 15 ani şi 43% dintre cele ale pacienţilor peste 30 de ani. Au risc de infecţie cu VHB, prin contactul cu sânge contaminat, personalul medical, bolnavii hemodializaţi cronic şi cei politraumatizaţi, utilizatorii de droguri administrate intravenos.

În zonele cu prevalenţă înaltă a infecţiei cu VHB, nou născutul are risc mare de infecţie prin transmitere „verticală" de la mama purtătoare de virus, în timpul naşterii sau imediat după aceea (fig. 11.14.). În zonele cu prevalenţă intermediară, copiii au cel mai mare risc de infecţie prin transmitere „orizontală", de la persoane infectate (injecţii, manevre medicale sângerânde, transfuzii). În zonele cu prevalenţă redusă a infecţiei cu VHB, transmiterea pe cale sexuală plasează adolescenţii şi adulţii tineri la maximum de risc pentru contractarea infecţiei.

Prevalenţa infecţiei cu *virusul hepatitic C* este greu de apreciat şi, în general, este subestimată. Grupele de risc sunt aceleaşi ca şi în cazul infecţiei cu VHB. În ultimii ani, se constată o creştere a frecvenţei infecţiei acute cu VHC. La copil, cele două modalităţi importante de transmitere sunt transfuziile (2/3 dintre cazuri) şi transmiterea „verticală" mamă-făt (1/3 dintre cazuri). Incidenţa hepatitei cronice virale cu VHC în România este de 2%. Se estimează că 65% dintre cei infectaţi vor dezvolta boală hepatică cronică, ciroză, carcinom hepatocelular.

În ce priveşte infecţia cu *virusul hepatitic D (VHD)*, modalităţile de transmitere a VHD sunt comune cu ale VHB. Aproximativ 5% dintre purtătorii de antigen HBs (Ag HBs) sunt infectaţi şi cu VHD.

Etiopatogenie

1. Hepatita cronică cu VHB. VHB conţine o serie de proteine structurale cu rol în patogenia afectării hepatice (tabel 11.14.).

Răspunsul imun al gazdei în prezenţa Ag HBc are rol important în eliminarea VHB, primii anticorpi care apar fiind anticorpi tip IgM anti-HBc.

Virusuri HB mutante şi rolul lor patogenic. Rata mutaţiilor genomice pentru VHB este ridicată: 1-3 x 10^5

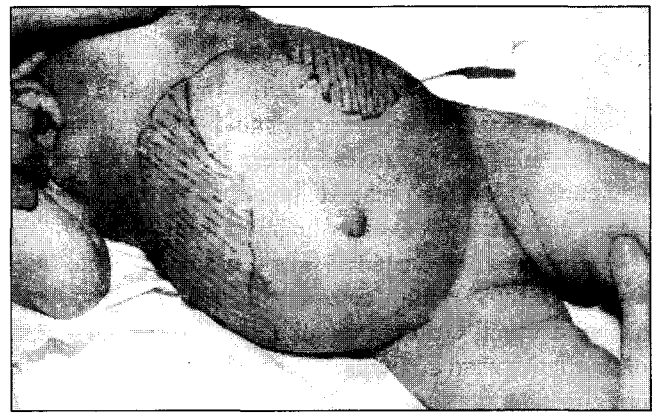


Fig. 11.14. Hepatită cronică cu AgHBs, într-un caz în care infectarea s-a produs pe cale verticală. Sugar în vârstă de 8 luni. Transmiterea verticală a infecţiei a devenit excepţională de când se practică vaccinarea cu Engerix a tuturor nou născuţilor din ţara noastră.

mutaţii/an. Aceste mutaţii, favorizate de ciclul de replicare virală, determină persistenţa virusului în hepatocite, accentuarea citolizei hepatice, rezistenţa la vaccin şi la interferon, inhibarea limfocitelor T (L_T) şi persistenţa infecţiei virale.

Interacţiunea VHB-gazdă generează, în principal, trei situaţii: eliminarea virusului, starea de purtător cronic de virus, constituirea leziunilor hepatice. Eliminarea din organism a VHB este un proces complex, multistadial, realizat prin acţiunea conjugată a numeroşi factori imuni specifici şi nespecifici: L_T citotoxice, limfocite NK, citotokine, α-interferon, γ-IFN, interleukine (IL), factor de necroză tumorală (TNF), anticorpi anti HBs şi anti Hbe. La 6 luni din momentul infectării, 60-80% dintre persoane elimină virusul. Procentul este mai redus la copiii infectaţi perinatal şi în general în copilărie. În cazul unor deficite imune dobândite sau congenitale, precum şi la copiii proveniţi din mame cu AgHBs prezent, virusul este perfect tolerat de către sistemul imun, cu realizarea stării de purtător cronic de VHB. În aceste cazuri, L_T nu recunosc AgHBs ca non-self. Producerea leziunilor hepatice se datorează imposibilităţii sistemului imun de a elimina VHB. Leziunile hepatice sunt provocate de reactanţii imuni implicaţi în eliminarea VHB, menţionaţi mai sus. Infiltratul inflamator hepatic conţine L_T citotoxice sensibilizate la AgHBc. Activitatea bolii hepatice se corelează mai bine cu nivelul AgHBc decât cu cel al AgHBs.

Tabel 11.14. Proteinele din structura VHB şi rolul lor în patogenia afectării hepatice.

Proteine	Rol patogenic
Ag HBs	Aparţine învelişului viral, inclus în vaccinuri
Ag Hbe	Aparţine miezului viral, induce imunotoleranţă
Ag HBc	Aparţine miezului viral, rol în replicare virală
Pre S_1	Fixare pe hepatocit, penetrează hepatocitul
Pre S_2	Fixare pe hepatocit, penetrează hepatocitul
AND polimeraza	Replicare virală

Cronicizarea hepatitei virale cu VHB cunoaşte mai multe etape, identificate prin constelaţia lor imunologică (tabel 11.15.).

În ultima etapă, de integrare a VHB în genomul gazdei, AgHBs poate persista în hepatocite chiar şi după dispariţia lui din ser. Persistenţa AgHBs în hepatocite are legătură cu oncogeneza hepatică: cu cât numărul inserţiilor VHB în genomul gazdă este mai mare, cu atât riscul de carcinom hepatic creşte. Replicarea VHB are loc şi extrahepatic, în sistemul limfatic (ganglioni, monocite), explicând recăderile infecţiei cu VHB în transplantul hepatic.

2. Hepatita cronică cu VHC. VHC are o rată mare de mutaţii care permit adaptarea virusului la medicamentele antivirale şi la răspunsul imun al organismului, aceasta constituind mecanismul de persistenţă a virusului. Majoritatea persoanelor infectate cu VHC dezvoltă infecţie cronică cu modificări hepatice extrem de variate, cu patogenie imună. Hepatocitele infectate cu VHC constituie stimulul pentru declanşarea conflictului imun.

La antigenele VHC apare un răspuns puternic CD_4 şi CD_8 din partea celulelor limfoide care infiltrează ţesutul hepatic. CD_4 activate nu reuşesc să elimine celulele hepatice infectate. Coinfecţia VHC+VHB creşte riscul cronicizării infecţiei cu VHC, acesta deţinând rolul principal în patogeneza leziunilor hepatice la bolnavii cu dublă infecţie. VHC supresează biologic VHB şi VHD dar toate cele trei virusuri îşi sumează efectul lezional. Se consideră că pacienţii infectaţi cu VHC care au Ac anti-HBc pozitivi dar AgHBs negativ au, cel mai probabil, dublă infecţie VHC + VHB, dar VHB este supresat. Infecţia cronică cu VHC este însoţită de manifestări extrahepatice cu patogenie autoimună, în care legarea virusului de CD_8 pare a avea un rol important. Formarea acestui complex VHC - CD_8 scade activitatea limfocitelor B şi facilitează producţia de autoanticorpi. Legătura dintre VHC şi autoimunitate este susţinută de prezenţa autoanticorpilor şi a unor boli autoimune în infecţia cu VHC. Astfel, în hepatita cronică cu VHC se evidenţiază prezenţa anticorpilor antimitocondriali, antinucleari, antiactină, antitiroidieni, precum şi diferite boli extrahepatice cu patogenie imună: glomerulonefrită, crioglobulinemie, tiroidita Hashimoto, sindrom Sjogren, diabet zaharat tip 1, insulinodependent, lichen plan.

3. Hepatita cronică cu VHD. Virusul hepatitic D este un viroid ARN-defectiv; el devine infecţios numai în prezenţa VHB, care se comportă ca un virus „helper", AgHBs servind ca înveliş virusoidului D. VHD se găseşte numai la indivizi VHB pozitivi, VHB fiind necesar exercitării acţiunii patogene a VHD, dar nu şi pentru replicarea şi perpetuarea genomului acestuia. Replicarea VHD se desfăşoară autonom, independent de VHB, prin pătrunderea şi fixarea virionului în hepatocit. VHD şi VHB se găsesc în raport de coinfecţie sau de suprainfecţie. Suprainfecţia acută cu VHD a unui bolnav infectat cronic cu VHB are ca rezultat apariţia unei hepatite acute severe fulminante (15-20% dintre cazuri) şi evoluţie spre hepatită cronică rezistentă la tratamentul cu interferon în 80% dintre cazuri.

Diagnosticul hepatitelor cronice virale. Principalele criterii de diagnostic sunt prezentate în tabelul 11.16.

Există particularităţi de manifestare a hepatitelor virale, în funcţie de agentul etiologic.

Hepatita cronică cu VHB. Manifestările clinice sunt nespecifice, ceea ce poate întârzia diagnosticul. O serie de simptome, mai rar descrise, se întâlnesc mai ales la fete: artralgii, mialgii, erupţii cutanate. Markerii uzuali ai infecţiei cu VHB sunt prezentaţi în tabelul 11.17.

Criteriul histologic de diagnostic se referă la gradarea şi stadializarea leziunilor hepatice, conform punctajului de mai jos.

A. Hepatita de interfaţă (*piece-meal necrosis*) periportală şi periseptală:
- absentă 0 pct.
- redusă (focală, puţine spaţii porte) 1 pct.
- redusă/moderată (focală/majoritatea spaţiilor porte) 2 pct.
- moderată (continuă, mai puţin de 50% din periferia spaţiilor porte sau a septurilor) 3 pct.
- severă (continuă, mai mult de 50% din periferia spaţiilor porte sau a septurilor) 4 pct.

B. Necroza confluentă:
- absentă 0 pct.
- necroza confluentă focală 1 pct.
- necroza în zona 3 în puţine arii 2 pct.
- necroza în zona 3 în numeroase arii 3 pct.
- necroza în zona 3 + punţi porto-centrale (PC) ocazionale 4 pct.
- necroza în zona 3 + punţi porto-centrale (PC) multiple 5 pct.
- necroza panacinară sau multiacinară 6 pct.

C. Necroza focală litică (*spotty necrosis*), apoptoză şi inflamaţie focală:
- absentă 0 pct.
- un focus sau mai puţin per 10X 1 pct.

Tabel 11.15. Etapele cronicizării infecţiei cu VHB

Etapa	Modificări imunologice
Replicare virală	AgHBe +, AND-VHB+, AND-p+, transaminaze crescute
Nereplicativă (imunologică)	AgHBe ±, AND-VHB -, transaminaze crescute
Încadrare a VHB în genomul hepatocitar	AgHBe ±, Ac anti-Hbe +

Tabel 11.16. Criterii de diagnostic în hepatitele cronice virale

Anamneza	Examen clinic (semne şi simptome)	Examene de laborator
• Durata bolii peste 6 luni • Antecedente: transfuzii • Membri ai familiei cu infecţie VHB, VHC • Fenomene autoimune • Afectări hepatice sau neurologice în familie	• Asimptomatic • Tulburări digestive: greaţă, vărsături, dureri abdominale, flatulenţă, sângerări digestive • Modificarea stării generale: apetit diminuat, oboseală, astenie • Icter recurent • Sângerări la traumatisme minime, purpură, peteşii • Steluţe vasculare • Modificări neuropsihice • Hepatosplenomegalie, ascită	**Sindrom citolitic** • Transaminaze, LDH **Sindrom colestatic** • γ-glutamiltranspeptidaza • 5 nucleotidaza • bilirubinemie • fosfataza alcalină **Sindrom hepatopriv** • Hipoalbuminemie • Timpi coagulare • Aminoacizi serici • Lipemie, colesterolemie **Sindrom inflamator** • Imunoglobuline • Gamaglobuline
Imunologie	**Imagistica**	**Histopatologie**
Markeri virali: AgHbs, AgHBe, Ac anti-Hbe, AND-VHB, Ac. anti-VHC, ARN-VHC, ac anti-VHD Autoanticorpi: antinucleari, antimitocondriali	Ecografie abdominală (hepatică): dimensiuni, structură, arhitectonică, sistemul port, ascită Fibroscopie: varice esofagiene Splenoportografie	Scoruri: Necroinflamaţie (*grading*) Fibroză (*staging*)

- 2-4 focare per 10X 2 pct.
- 5-10 focare per 10X 3 pct.
- mai mult de 10 focare per 10X 4 pct.

D. Inflamaţie portală:

- absentă 0 pct.
- redusă, în unele sau în toate spaţiile portale 1 pct.
- moderată, în unele sau toate spaţiile portale 2 pct.
- moderată/marcată în toate spaţiile portale 3 pct.
- marcată, în toate spaţiile portale 4 pct.

De asemenea, Ishack propune un scor de staging modificat:

- absenţa fibrozei 0 pct.
- lărgirea fibroasă a unor spaţii portale cu/fără septuri 1 pct.
- lărgirea fibroasă a majorităţii spaţiilor portale cu/fără septuri 2 pct.
- lărgirea fibroasă a majorităţii spaţiilor portale cu punţi porto-portale ocazional 3 pct.
- lărgirea fibroasă a spaţiilor portale cu numeroase punţi porto-portale şi porto-centrale (PC) 4 pct.
- numeroase punţi (PC şi PP) cu noduli ocazionali (ciroza incompletă) 5 pct.
- ciroză, probabilă sau certă 6 pct.

S-au putut face o serie de corelaţii între grading-ul prin indexul de activitate histologică şi reperele descriptive din nomenclatura veche:

HAI	descriere concisă	nomenclatura veche
1-3	hepatită cronică minimă (portală)	HCL, HCP
4-8	hepatită cronică cu activitate uşoară	HCL, HCP severă HCA uşoară
6-12	hepatită cronică moderată	HCA moderată
13-18	hepatită cronică severă	HCA severă

În acest sistem, 4 componente contribuie prin scoruri la definirea severităţii hepatitei:

- Necroza de interfaţă (*piece-meal necrosis*) periportală şi periseptală: 0-4 pct.

Tabelul 11.17. Markerii infecţiei cu VHB şi semnificaţia lor

Markerul	Semnificaţia pentru diagnostic
AgHBs	Purtător de VHB, nu întotdeauna infectiv
Ag Hbe	VHB în stare replicativă: infectivitate
Ag HBc (în ţesut)	VHB în stare replicativă: infectivitate
ADN polimeraza	VHB în stare replicativă: infectivitate
Ac antiHBc IgM	Infecţie acută cu VHB sau reinfecţie, risc de cronicizare a infecţiei
Ac antiHBc IgG	În titru ridicat exprimă persistenţa infecţiei În titru mic, asociat cu prezenţa Ac antiHBs, exprimă instalarea imunităţii
Ac antiHBs	Imunitate
Ac antiHBe	Dispariţia infecţiei

- Necroza confluentă: 0-6 pct.
- Necroza focală litică (*spotty necrosis*): 0-4 pct.
- Inflamaţia portală: 0-4 pct.

Manifestările extrahepatice posibile în hepatita cronică cu VHB au patogenie imună şi includ poliarterita nodoasă, glomerulonefrita membranoasă sau membrano-proliferativă, crioglobulinemia.

Hepatita cronică cu VHC. Principalii markeri în infecţia cu VHC sunt Ac antiVHC, AgVHC (core), ARN-VHC. S-au descris trei modele clinice de hepatită cronică C: *1. Hepatită cronică cu VHC la bolnavi asimptomatici cu valori normale ale transaminazelor* (25-40% dintre pacienţii infectaţi cu VHC), dar 90% dintre aceştia prezintă leziuni histopatologice de hepatită uşoară; *2. Hepatita cronică uşoară* (50% dintre pacienţii diagnosticaţi) care apare mai ales la tineri asimptomatici, ce acuză rar astenie. Valorile transaminazelor sunt moderat crescute, ARN-VHC prezent în ser. Biopsia hepatică evidenţiază leziuni uşoare de necroinflamaţie şi fibroză. Progresia bolii este lentă, riscul de apariţie a fibrozei hepatice este redus; *3. Hepatita cronică moderat/severă* (25% dintre pacienţi) se caracterizează clinic prin absenţa simptomatologiei. Rar, se descrie oboseală, necorelată cu severitatea bolii. Examenul fizic este normal. Transaminazele serice, γ-glutamiltranspeptidaza (γ-GTP), feritina, gama-globulinele au valori crescute. Adesea se întâlneşte trombocitopenie. Biopsia hepatică evidenţiază leziuni severe necroinflamatorii şi fibroză extinsă. Riscul de evoluţie către ciroză este crescut.

În hepatita cronică cu VHC s-au descris numeroase *manifestări extrahepatice* asociate: crioglobulinemia, glomerulonefrita membranoproliferativă/membranoasă, poliarterita nodoasă, tiroidita autoimună, ulceraţia corneeană, anemie aplastică autoimună, trombocitopenie, limfom non-Hodgkinian, diabet zaharat tip I, neuropatie, artrite, lichen plan, sindrom Sjogren, fibroză pulmonară idiopatică, eritem nodos, porfiria cutanea tarda, sindrom fibromialgic. Diagnosticul diferenţial al hepatitei cronice C cu hepatita cronică autoimună este dificil uneori, cu atât mai mult cu cât ele pot coexista.

Hepatita cronică cu VHD. Sunt descrise două situaţii clinice: suprainfecţia cu VHD a unui individ infectat anterior cu VHB şi coinfecţia VHB+VHD. În prima situaţie (suprainfecţie), tabloul clinic poate fi extrem de sever (hepatită fulminantă), cu o rată înaltă de mortalitate sau evoluţie către cronicizare şi răspuns nesatisfăcător la tratamentul cu interferon. În situaţia de coinfecţie, tabloul clinic este cel al hepatitei cronice cu virus B, rata de cronicizare fiind redusă (2%). La examenul histopatologic apare alterare lobulară marcată cu degenerescenţă granulară a hepatocitelor şi infiltrat eozinofilic. Tipurile severe de hepatită cronică şi ciroză se dezvoltă mai frecvent în infecţia cu VHD decât în cea cu VHB, ceea ce confirmă faptul că VHD este înalt patogen şi agravează evoluţia naturală a infecţiei cu VHB.

Tratamentul hepatitelor cronice virale

I. Tratamentul antiviral. Principalul scop al acestuia este: a) suprimarea susţinută a replicării virale,

Fig. 11.15. Hepatită cronică minimă (portală) col. HE, ob. 20. Spaţiu port uşor mărit prin proces de fibroză, infiltrat inflamator cronic prezent în spaţiul port, dar în cantitate mică, hepatocitele au tulburări distrofice de tip hidroprotidic, rare necroze celulare.

Fig. 11.16. Hepatită cronică moderată. Col. HE, ob. 20 x 12 x 0,18. Spaţiu port mărit de volum, prelungiri fibroase, infiltrat inflamator cronic în cantitate moderată la nivel portal şi periportal, hepatocite cu tulburări distrofice de tip hipoprotidic, nucleopicnoză şi necroze celulare în focare diseminate izolate sau confluente.

seroconversie; b) remisiunea bolii hepatice, reducerea necroinflamaţiei şi normalizarea transaminazelor; c) îmbunătăţirea evoluţiei clinice, reducerea riscului de apariţie a insuficienţei hepatice, cirozei, carcinomului şi creşterea ratei supravieţuirii.

1. Interferonul alfa (IFN) este medicamentul de primă alegere. Descoperiţi în anul 1957, interferonii au fost folosiţi în practica medicală din anul 1975, datorită efectelor antiviral, antitumoral şi imunomodulator. Acţiunea interferonului se exercită după legarea pe un

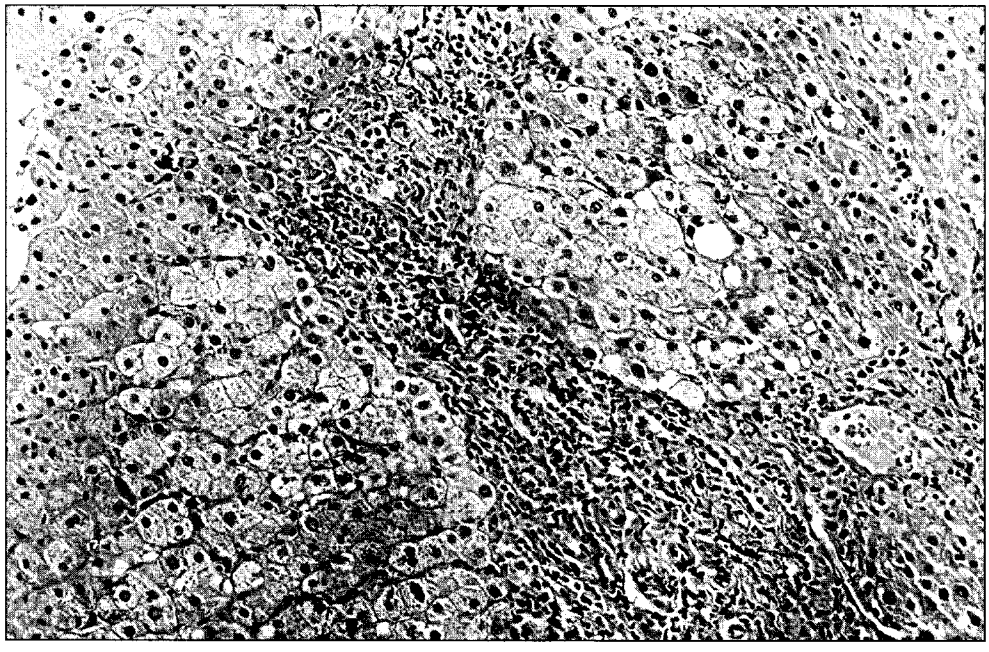


Fig. 11.17. Hepatită cronică severă. Col. HE, ob. 20 x 12 x 0,18. Spaţii porte mult mărite şi unite prin punţi fibroase, realizând septarea parenchimului în pseudonoduli; infiltrat inflamator cronic abundent la nivelul spaţiului port, periportal, intraparenchimatos. Hepatocitele prezintă tulburări distrofice de tip hidroprotidic şi steatozic, necroze celulare confluente, difuze.

receptor specific de suprafaţă, cu inducerea următoarelor efecte: stimularea sintezei enzimatice, supresia proliferării celulare, imunomodulare prin creşterea activităţii fagocitare a macrofagelor, creşterea citotoxicităţii specifice a limfocitelor faţă de celulele ţintă, inhibarea celulelor infectate viral. Interferonul acţionează numai în faza de replicare virală şi nu are influenţă asupra virusurilor integrate în genomul uman (tabelul 11.18.).

Indicaţiile tratamentului cu interferon în hepatita cronică cu VHB:

- Infecţie cronică cu VHB, astfel: minimum 6 luni de AgHBs pozitiv sau 10 săptămâni de AgHBe pozitiv;
- Sindrom citolitic cu transaminaze crescute la valori cel puţin duble faţă de valorile normale;
- Modificări histologice: leziuni de hepatită cronică moderat activă sau sever activă, cu scor pentru necroinflamaţie peste 4 şi scor pentru fibroză peste 2;
- Prezenţa replicării virale, cu următoarele situaţii:
  - AgHbs prezent şi AgHBe prezent;
  - AgHBs prezent, AgHBe absent, Ac anti Hbe prezenţi şi AND-VHB pozitiv (infecţie cu virus mutant – indicaţie discutabilă de tratament cu alfa IFN).
- AgHBs prezent, AND-VHB pozitiv;
- α IFN poate fi utilizat şi la bolnavii cu ciroză compensată.

Criterii generale de selecţie a pacienţilor cu hepatită cronică virală pentru tratamentul cu interferon:

- Boală hepatică cronică compensată, fără istoric de decompensare hepatică (encefalopatie, sângerări prin tulburări de coagulare, ascită);
- Criterii hematologice: Hb peste 12-13 g/dl, leucocite peste 3000/mm^3, trombocite peste 70.000/mm^3;
- Criterii biochimice: activitate protrombinică peste 60% sau timp de protrombină sub 13 sec., nivel seric al bilirubinei peste 2 mg/dl, nivel seric al albuminelor peste 3 g/dl;
- Status imunologic normal, absenţa bolilor autoimune;
- Activitate endocrină normală, în special funcţia tiroidiană.

Doze şi mod de administrare a α-interferonului la copil

Doza uzuală este de 3 milioane unităţi internaţionale (megaunităţi – MU)/m^2 de suprafaţă corporală, administrate intramuscular, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni. Doza totală de interferon/cură la copil este de 200 MU. În cazul lipsei de răspuns terapeutic la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, se poate creşte doza la 5 MU x 3/săptămână, se poate mări durata tratamentului sau se încearcă asocierea altor medicamente care pot creşte eficienţa IFN din punct de vedere al clearance-ului ADN-VHB. Durata tratamentului cu IFN se poate prelungi până la 12 luni.

Criterii de monitorizare a tratamentului cu α-interferon:

- La 2 săptămâni, apoi lunar: examen clinic, nivel seric al transaminazelor, bilirubinei, albuminei serice, hemoleucogramă, timp de protrombină şi activitate protrombinică, evaluarea efectelor adverse;
- La 6 luni sau 9-12 luni în caz de terapie prelungită se determină aceiaşi parametri de mai sus, la care se adaugă ECG, EEG, nivelul seric al hormonilor tiroidieni, investigaţii imunologice cu determinarea markerilor virali (AgHBs, AgHBe, Ac anti-Hbe, Ac anti-HBc, Ac anti-VHC, Ac anti-VHD, ADN-VHB), screening pentru autoanticorpi;
- La 6-9 luni de la oprirea tratamentului se vor determina parametrii de mai sus şi se va face evaluarea histologică prin puncţie biopsie hepatică.

2. Lamivudina are activitate antivirală împotriva VHB şi HIV prin inhibiţia ARN polimerazei ADN dependente. Indicaţiile de tratament cu lamivudină în hepatita cronică cu VHB sunt aceleaşi cu cele de la interferon. O indicaţie particulară pentru tratamentul cu lamivudină o reprezintă pacienţii cu VHB mutant (AgHBe negativ) şi cei care nu răspund la tratamentul cu interferon.

Doze şi mod de administrare a lamivudinei la copil

Lamivudina nu se administrează sub vârsta de 12 ani, iar doza recomandată este de 3 mg/kg/zi; la copilul în vârstă de peste 16 ani doza este de 100 mg/zi, aceeaşi ca la adult, administrată pe cale orală (tableta conţine 100 mg).

Tabel 11.18. Factori de prognostic pentru răspunsul la tratamentul cu interferon în hepatita cronică cu VHB

Prognostic favorabil	Prognostic nefavorabil
• Infecţie la vârsta adultă	• Infecţie la copil
• Sexul feminin	• Sexul masculin
• Comportament heterosexual	• Comportament homosexual
• Infecţie cu virus sălbatic (AgHBe poz)	• Infecţie cu virus mutant
• Infecţie recentă, sub 18 luni până la începerea tratamentului	• Durata infecţiei peste 5 ani
• Lipsa infecţiei HIV concomitente	• Infecţie HIV concomitentă
• Lipsa suprainfecţiei cu VHD	• Coinfecţie cu VHD
• Nivel redus de ADN-VHB (sub 1000 pg/ml)	• Nivel crescut de ADN-VHB
• Absenţa cirozei, fibroză redusă la PBH	• Lipsa de răspuns după 16 săptămâni de tratament

Durata tratamentului este de cel puţin un an. Se consideră că tratamentul poate fi întrerupt la obţinerea seroconversiei susţinute şi negativării ADN-VHB la mai mult de o determinare. Tratamentul trebuie reintrodus la apariţia recăderii. Alţi angenţi antivirali în curs de evaluare sunt famciclovir, adefovir, lobucavir, ganciclovir.

3. Tratamentul combinat. Adesea monoterapia cu α-interferon sau lamivudină nu este suficientă pentru eradicarea infecţiei cronice cu VHB. Terapia combinată alfa-IFN + lamivudină este cea mai folosită astăzi şi se pare că măreşte rata de răspuns la pacienţii cu coinfecţie VHB+HIV sau VHB+VHC. În regim de administrare combinată se folosesc dozele menţionate mai sus pentru fiecare dintre cele două medicamente, rezultatele fiind în curs de evaluare.

Tratamentul antiviral al copiilor cu hepatită cronică cu VHC se suprapune în mare măsură peste cel al hepatitei cronice cu VHB.

II. Măsuri generale în tratamentul hepatitei cronice la copil.

Principiile regimului dietetic nu mai sunt atât de restrictive ca în recomandările „clasice" şi presupun o dietă „largă", nutriţie completă, variată şi cu doar puţine alimente contraindicate (afumături, grăsimi animale în exces, condimente, rântaşuri). Se recomandă alimente preparate proaspăt. Nevoile în principii alimentare şi calorii ale copilului cu hepatită cronică sunt: calorii 50-100 kcal/kg/zi, glucide 8-10 g/kg/zi, proteine 3-3,5/kg/zi, lipide 2-3 g/kg/zi, la care se vor adăuga nevoile de vitamine (A, D, E, K), minerale şi oligoelemente.

Repausul la pat nu este necesar, copilul poate desfăşura o viaţă socială şi poate urma un regim de şcolarizare normal.

Profilaxia hepatitei cronice virale presupune vaccinare antihepatitică.

NEFROLOGIE – UROLOGIE

METODE DE EXPLORARE A APARATULUI RENO-URINAR

În ciuda progreselor incontestabile ale metodelor de investigare a aparatului reno-urinar la copil, examenul sumar de urină îşi păstrează încă valoarea de screening pentru diagnosticul afectării renale. Recoltarea corectă a urinii este o etapă însemnată, având particularităţi la nou-născut şi sugar. Colectarea urinii în pungi speciale de plastic, prevăzute cu suprafeţe adezive (care se aplică pe organele genitale), constituie metoda cea mai utilizată. Recoltarea urinii pentru urocultură din jetul urinar este metoda cea mai recomandată, cu toate inconvenientele sale. Încă nu s-a încetăţenit în practică recoltarea urinii prin puncţia vezicală suprapubiană, ca alternativă pentru recoltarea uroculturii. Aspectul şi culoarea urinii, volumul eliminat în 24 ore pot aduce informaţii preţioase. Se pot obţine date minimale prin cercetarea prezenţei calitative a proteinelor şi a corpilor reductori în urina unei singure micţiuni sau a proteinuriei şi glicozuriei, dozate cantitativ în urina pe 24 de ore. Sedimentul urinar permite evaluarea calitativă a eliminării prin urină a hematiilor, leucocitelor şi cilindrilor, dar date mai pertinente se obţin prin determinarea cantitativă a acestora în volumul urinar/minut (proba Addis).

Printre probele funcţionale renale, cea mai simplu de executat este *clearance*-ul creatininei endogene. Se înţelege prin *clearance* volumul sanguin sau plasmatic din care o anumită substanţă (în cazul acesta creatinina endogenă) este complet îndepărtată, prin eliminarea în urină, într-o anumită unitate de timp. Formula de calcul este următoarea:

$$Cl_{creatinină} = \frac{U \times V}{P}$$

unde:

U = concentraţia urinară a creatininei (mg/ml)
V = volum urinar (ml/minut)
P = concentraţia plasmatică a creatininei (mg/ml)

În mod normal, *clearance*-ul creatininei endogene la copil este de 94-142 ml/minut la vârsta de 3-13 ani. Valoarea *clearance*-ului creatininei endogene este egală cu filtratul glomerular şi scade evident în insuficienţa renală cronică.

Retenţia azotată (uree, acid uric, creatinină serică) aduce informaţii referitoare la funcţia excretorie a rinichiului. Creatinina serică este mai puţin expusă unor factori extrarenali, ea depinzând de masa musculară şi fiind la toate vârstele sub 1 mg/dl.

Urocultura cantitativă pozitivă şi mai puţin leucocituria sunt elemente obiective pentru infecţia urinară. Un număr de germeni de 10^4-10^5 la nou născut şi sugar trebuie să trezească atenţia, în timp ce valoarea considerată semnificativă pentru copilul mare este de 10^9.

Dincolo de aceste date, se depăşeşte „pragul" investigaţiei de rutină a aparatului reno-urinar. Se poate recurge la o paletă largă de investigaţii, destinate cazurilor cu afectare renală sigură. Vor fi supuşi acestor investigaţii (neinvazive, invazive sau agresive) cazurile în care se bănuiesc malformaţii renale obstructive, infecţia urinară la sugari (în special la băieţi), infecţia urinară recurentă la fete (sau rezistentă la tratament), tulburările de altă etiologie decât glomerulonefrita acută poststreptococică.

Urografia a cunoscut progrese remarcabile în ultima vreme. *Urografia excretorie* (pielografia i.v.) are ca principiu excreţia de către rinichi a unei substanţe radioopace injectată i.v. şi aduce informaţii privind anatomia reno-urinară, dar şi date funcţionale (timpul scurs între injectarea substanţei şi urograma excretorie), deoarece excreţia substanţei depinde de nivelul seric, de capacitatea de concentrare a rinichiului (nu este un examen valid la nou-născut, care are capacitate redusă de concentrare a urinii) şi de filtratul glomerular. În mod normal, excreţia substanţei de contrast începe imediat, este maximă la 10-20 minute şi mult mai lentă în insuficienţa renală. Iniţial, radioopacitatea renală creşte, pentru că substanţa de contrast se concentrează în tubii renali. Cea mai bună nefrogramă se obţine în primul minut şi permite evaluarea dimensiunilor, formei şi sediului rinichiului. Nefrograma este foarte densă în obstrucţiile ureterale.

Funcţia renală este apreciată pe urografia excretorie după promptitudinea cu care substanţa de contrast apare în calice şi apoi în vezică.

Ca şi la adulţi, se pot înregistra reacţii adverse după injectarea i.v. a substanţei de contrast, de la cele mai simple (cutanate), la marele accident anafilactic cu şoc, bronhospasm. Adevărul este că nu există nici o metodă sigură de a preveni aceste reacţii şi recomandarea premedicaţiei cu corticoizi şi medicamente antihistaminice nu

va scădea acest risc. Este prudent ca familia să fie informată în legătură cu eventualele riscuri ale urografiei; în acest sens, unele unităţi sanitare obţin consimţământul scris al familiei înaintea examenului.

Cistografia micţională sau cistouretrografia micţională se practică pentru evaluarea funcţionalităţii tractului urinar inferior. Se cateterizează uretra (atenţie la băieţi) şi, cu cateterul plasat în vezica urinară, se injectează substanţa de contrast diluată cu ser fiziologic. Volumul introdus variază cu vârsta (30 ml la nou-născut, 100-200 ml la copil). Se obţine o cistogramă statică, o alta în timpul micţiunii (pentru aprecierea refluxului vezico-ureteral) şi o ultimă imagine după micţiune, pentru evaluarea reziduului urinar vezical sau a refluxului la sfârşitul micţiunii.

Indicaţiile *pielografiei retrograde* s-au redus mult, prin concurenţa unor metode de diagnostic mai puţin agresive.

Pentru *obiectivarea vaselor renale* se poate recurge la cavografie inferioară (recomandată în caz de tromboză renală sau tumori invadante vascular), aortografie abdominală pentru investigarea hipertensiunii renovasculare sau a tumorilor retroperitoneale. Dacă devine necesar, se poate practica arteriografie renală selectivă, utilizând calea arterială femurală, cateterizată retrograd.

Ultrasonografia este foarte utilizată pentru obţinerea de date statistice privind sediul, dimensiunile şi mofologia rinichilor sau ca ghid pentru puncţia biopsie renală. În imaginile ultrasonografice, rinichii au formă eliptică, calicele şi pelvisul nefiind identificate, de asemenea nici ureterele normale. Suprarenalele se identifică mai greu ecografic, în schimb se disting cu claritate calculii pielocaliceali şi chistele renale (zone clare cu amplificare posterioară). Hidronefroza semnificativă poate fi reperată, inclusiv prin ecogafie fetală, dar pentru detalii se recomandă urografia excretorie.

Tomografia computerizată (CT) oferă adevărate secţiuni anatomice. Rinichii se văd distinct faţă de organele vecine, iar prin folosirea substanţei de contrast se opacifiază cortexul. Investigaţia este esenţială pentru aprecierea dimensiunilor tumorilor renale, a relaţiilor acestora cu organele vecine, a situaţiei spaţiului retroperitoneal, a invaziei venei cave, a hematoamelor sau abceselor renale sau perirenale. Metoda se dovedeşte extrem de valoroasă pentru identificarea hematomului de psoas (fig. 12.1.).

În evaluarea maselor abdominale suspectate a fi de origine renală, toate metodele prezentate vor fi utilizate pentru precizarea diagnosticului. Ecografia este metoda de diagnostic „de rutină", după care se recurge la urografie, cistografie. Oricum, dacă se prevede un act chirurgical, CT trebuie să îl preceadă.

Medicina nucleară utilizează izotopii radioactivi în scop diagnostic. Pentru diagnosticul bolilor renale se utilizează două metode, şi anume nefrograma izotopică şi scintigrama renală.

Nefrograma izotopică permite studierea separată a funcţionalităţii rinichilor, utilizând un sistem de înregistrări

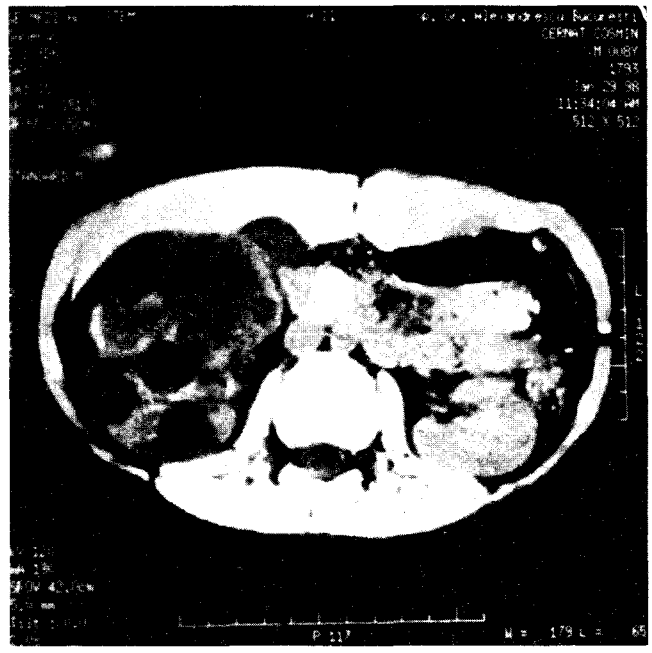


Fig. 12.1. Imagine CT renal. Rinichi mult mărit de volum în dreapta (de circa 4 ori mai mare decât rinichiul din partea stângă). În interiorul proiecţiei renale se reperează multiple formaţiuni chistice de diferite dimensiuni, care înlocuiesc structura renală normală. Diagnostic CT: displazie multichistică renală unilaterală.

a radioactivităţii emise de *hippuran* marcat cu ^{131}I injectat i.v. Se înregistrează două curbe paralele. Fiecare curbă astfel obţinută are trei segmente:

a. radioactivitatea vasculară renală;
b. captarea *hippuran*-ului;
c. eliminarea urinară (panta descendentă).

Dacă se foloseşte concomitent o gamma-cameră, studiul funcţional poate fi dublat de informaţii morfologice. Interesul metodei constă din capacitatea de apreciere comparativă a funcţionalităţii renale la diferite intervale şi, în special, de apreciere a nefropatiilor unilaterale. Se poate confirma o hipertensiune renovasculară, se poate diferenţia o tromboză renală de necroza corticală etc.

Sunt situaţii în care nefrograma izotopică este superioară urografiei excretorii. Încă nu au fost descrise efectele adverse ale administrării i.v. de izotopi radioactivi. Poate fi utilizată şi în insuficienţa renală, chiar la valori ale ureei de peste 100 mg/dl; presupune o doză de iradiere mai mică decât fluorescenţa curentă şi este foarte sensibilă pentru detectarea rejetului de grefă. Metoda este superioară urografiei în cazurile de capacitate redusă de concentrare a urinii şi, deci, are indicaţie la nou-născut, la care urografia nu poate fi efectuată.

Scintigrafia renală utilizează ^{99}Tc care, după injectare i.v., este captat de parenchimul renal şi permite obţinerea de date morfologice, folosind gamma-camere. Se recomandă în special în cazurile în care administrarea substanţei de contrast este contraindicată din cauza

alergiei, precum şi pentru evidenţierea cicatricilor renale secundare pielonefritei acute. Se utilizează DMSA (acid dimercaptosuccinic marcat cu ^{99}Tc) şi, mai specific pentru scintigrafia corticală, glucoheptonat marcat cu ^{99}I. În ţara noastră se utilizează mai rar la copil.

Puncţia biopsie renală (PBR) se practică sub ghidaj imagistic (ecografie sau CT). Principalele indicaţii sunt următoarele:

1. Sindrom nefrotic corticorezistent, după 40 de săptămâni de tratament;
2. Glomerulonefrita rapid progresivă;
3. Glomerulonefrita din cadrul bolilor de sistem;
4. Glomerulopatii neclare (nefrită ereditară, sindrom hemolitic uremic recidivant, nefropatie diabetică);
5. Insuficienţă renală;
6. Proteinurie sau hematurie persistentă;
7. Rejet de grefă renală.

Complicaţiile PBR sunt: hematurie macroscopică (5-10%), hematom perirenal, fistulă arteriovenoasă. Decesul sau nefrectomia imperioasă survin în mai puţin de 0,05-0,2% dintre cazuri. PBP este contraindicată absolut în tulburări de coagulare, chiste renale sau tumori, şi relativ în insuficienţa renală acută, edeme generalizate, anemie gravă, hipertensiune arterială. Nu are nici o indicaţie în infecţiile urinare intraparenchimatoase sau perirenale, hidronefroza sau nefrocalcinoza recunoscute radiologic.

Pentru *microscopie electronică,* fragmentul prelevat trebuie fixat imediat după recoltare, pentru că ţesuturile şi organele trebuie să rămână metabolic active, să fie ferite de autoliză. Se fixează succesiv în glutaraldehidă apoi în osmium tetraoxid (fixează lipidele). Aceste medii sunt izotonice, evită edemul sau ratatinarea organitelor.

Imunofluorescenţa. Deoarece 70% dintre toate glomerulonefritele sunt rezultatul unui proces imunologic, demonstrarea depozitelor de IgG şi complement prin studii de imunofluorescenţă a ţesutului renal are valoare diagnostică. Se utilizează un produs fluorescent (tiocianat fluoresceina), care se fixează pe anticorpii IgG. Fluorescenţa este proprietatea unor substanţe de a transforma vibraţiile electromagnetice pe care le primesc în radiaţii cu o lungime de undă mai mare, deci radiaţiile ultraviolete se transformă în raze vizibile (lumină albastră sau verde). Prin imunofluorescenţă, preparatele iluminate cu raze ultraviolete (invizibile) emit lumină vizibilă.

Anticorpii IgG fluorescenţi pot fi astfel depistaţi în sediile de depozitare glomerulară. În nefrita din sindromul Goodpasture, anticorpii îndreptaţi împotriva glicoproteinelor membranei bazale au o dispoziţie lineară, de-a lungul membranei bazale. Acest tip „linear" este întâlnit şi în glomerulopatia diabetică. În glomerulonefritele cu complexe imune circulante solubile, în care anticorpii nu au legături imunochimice cu structurile renale, depozitele de complexe imune şi complement sunt dispuse neregulat, discontinuu, în grămezi.

GLOMERULONEFRITA POSTSTREPTOCOCICĂ

Etiologie. În clasificarea glomerulonefritelor imune, glomerulonefrita poststreptococică ocupă un loc distinct, făcând parte din categoria celor cu etiologie cunoscută. Agentul patogen etiologic este streptococul β-hemolitic de grup A, cu localizare faringiană şi otică (63%) sau cutanată (5-10%). Spre deosebire de reumatismul articular acut, sediul faringian al infecţiei streptococice nu este obligatoriu şi nici exclusiv. În RAA, se admite că orice tip de streptococ poate determina boala. Din contră, în producerea nefritei sunt incriminate numai anumite tipuri (nefritigene): tipul 1, 12, 4 şi mai rar 3, 6, 25, 52, 55, 57, 60 (cel mai frecvent tipul 12–faringian şi 49, secundar unor infecţii cutanate). Reinfecţia cu alt tip nefritigen de streptococ este puţin probabilă, astfel că recurenţa glomerulonefritei poststreptococice este rară. Din punct de vedere clinic, debutul bolii survine după 8-21 zile (în medie 8-14 zile) de la infecţia acută. Cultura faringiană negativă nu este un indiciu elocvent pentru excluderea etiologiei streptococice, intrând în discuţie modul de recoltare a exudatului faringian, momentul efectuării culturilor, un eventual tratament cu antibiotice (de obicei în doze necorespunzătoare). Scarlatina în antecedente este evocatoare, nefrita postscarlatină apărând în medie după 19 zile. Titrul ASLO creşte semnificativ, dar nu proporţional cu gravitatea bolii (nu este element de prognostic). Creşterea titrului ASLO însoţeşte infecţia faringiană; titrul este nesemnificativ crescut după infecţia cutanată. În aceste cazuri, dozarea ADN-azei B este mai importantă pentru susţinerea diagnosticului. Deşi tratamentul precoce al infecţiilor streptococice împiedică dezvoltarea unor titruri înalte de ASLO, antibioterapia are un efect variabil asupra prevenirii bolii. 85% dintre glomerulonefritele întâlnite în clinică au etiologie streptococică dovedită. În cazurile nedovedite ar mai putea intra în discuţie şi alte cauze, cum sunt varicela, mononucleoza infecţioasă, infecţiile Echo şi hepatitele virale. Boala se întâlneşte cu maximum de frecvenţă între 6-12 ani, fiind mai întâlnită la băieţi decât la fete (2/1); vârsta medie este de 6,4 ± 2,9 ani. Boala apare excepţional sub 3 ani.

Patogenie. Glomerulonefrita poststreptococică este o boală a complexelor imune. Antigenul este de natură streptococică, aflându-se la nivelul peretelui celular al germenului. În timpul infecţiei streptococice netratate, antigenul este eliberat în circulaţie în cantitate mare. Într-un interval de 6-10 zile sunt eliberaţi anticorpi specifici (de către organismul gazdă), anticorpi care formează cu antigenul complexe imune circulante solubile (cu exces de antigen). Leziunile glomerulare sunt consecinţa acţiunii locale a complementului înglobat în complexele imune, care sunt reţinute mecanic la nivelul glomerulilor, „ca într-o sită". Procesul patologic glomerular este nespecific. Componentele activate ale complementului

sunt responsabile de principalele „evenimente" care au loc la nivelul glomerulului şi care realizează o inflamaţie cu substrat imun. Creşterea permeabilităţii vasculare renale uşurează depunerea subepitelială a complexelor imune. Prezenţa acestora iniţiază leucochemotaxia, antrenând aglomerarea la locul de reacţie a polinuclearelor, cu rol în fagocitarea agregatelor depozitate. Prin stimularea lizozomilor celulari, este generată eliberarea de enzime proteolitice şi de substanţe pirogene, care contribuie la deteriorarea membranei bazale, deformându-i geometria şi făcând-o permeabilă pentru proteinele serice şi eritrocite. Se activează procesul local de coagulare, pentru că histamina eliberată de mastocite favorizează localizarea complexelor antigen-anticorp pe endoteliul vascular, căruia îi distrug continuitatea. Este activat factorul XIII (Hageman) şi este iniţiată cascada coagulării. Formarea intravasculară de fibrină poate genera ea însăşi leziuni glomerulare. Oriunde în organism, dacă depozitul de fibrină nu este distrus prin mecanisme fibrinolitice locale, apar leziuni, ca urmare a organizării de trombi şi a lezării endoteliului. Demonstrarea prezenţei fibrinei la nivelul glomerulilor este o dovadă certă că la acest nivel a avut loc un proces de activare a coagulării, după modelul prezentat mai sus. Întrucât epiteliul capilar are o bună capacitate de regenerare, se înţelege de ce este posibilă vindecarea glomerulonefritei prin *restitutio ad integrum*, atunci când antigenul streptococic iniţiator al reacţiei imune dispare.

Fiziopatologie. Principala consecinţă a leziunilor histologice este scăderea filtratului glomerular, fără scăderea paralelă a fluxului sanguin renal. Ca urmare, scade fracţiunea filtrată şi rezultă oligurie şi oligoanurie; în amonte consecinţele sunt hipervolemia şi retenţia de sodiu. Întreaga simptomatologie a bolii se explică prin acest fenomen patologic crucial. Se admite că scăderea filtratului glomerular se asociază cu o reabsorbţie tubulară normală (scăderea *clearance*-ului ureei este mai importantă decât scăderea *clearance*-ului inulinei), iar reabsorbţia tubulară de apă şi sare are rol important în apariţia edemelor şi a hipertensiunii arteriale. O primă consecinţă clinică este reprezentată de edeme şi hipervolemie, prin retenţia de apă şi sare din cursul fazei de debut al bolii, caracterizată prin oligurie. Hipervolemia se poate însoţi sau nu de hipertensiune arterială, dar conduce oricum la creşterea volumului circulator şi a încărcării pulmonare şi, uneori, chiar la insuficienţă cardiacă acută. Hipervolemia se datoreşte expansiunii volumului plasmatic. Dacă oliguria este foarte severă, se asociază tulburări în eliminarea produşilor de metabolism, cresc ureea şi creatinina serică, apar anomalii severe ale echilibrului acidobazic, se instalează insuficienţa renală acută. Hipertensiunea arterială se datorează numai parţial retenţiei de apă şi sare. Se poate însoţi de encefalopatie hipertensivă. Creşterea tensiunii arteriale nu este paralelă cu edemele şi prezenţa sa la debutul bolii nu influenţează prognosticul. Cauza exactă a hipertensiunii nu este cunoscută, dar experienţa clinică arată că reluarea funcţiei renale şi a diurezei se soldează cu remiterea hipertensiunii.

Manifestări clinice. Debutul bolii survine la 8-21 de zile de la o infecţie streptococică acută, cu localizare faringiană sau cutanată. Se descriu două forme de debut: tipic sau atipic (printr-o complicaţie). De altfel, cele mai multe manifestări clinice şi paraclinice se înregistrează de la începutul bolii, constituind o caracteristică a acestei afecţiuni. Frecvenţa apariţiei acestora este însă variabilă (tabel 12.1.).

Debutul tipic constă din oligurie şi hematurie macro- sau microscopică, sindromul nefritic din glomerulonefrita poststreptococică fiind identic cu al celorlalte nefrite (Schönlein-Henoch, nefrita de şunt). La debut edemele sunt moderate şi de regulă pretibiale. Edemele mari apar numai în cazul în care, deşi oliguria este severă, se administrează cantităţi mari de apă şi sare. Se descriu, clasic, următoarele sindroame: sindromul urinar, sindromul hipertensiv, sindromul edematos şi cel de retenţie azotată. În 10% dintre cazuri, simptomatologia clinică se reduce numai la existenţa sindromului urinar. Există şi cazuri foarte rare, în care afectarea urinară este minimă (glomerulonefrita cu afectare urinară minimă).

Sindromul urinar se caracterizează prin oligurie, hematurie macroscopică sau microscopică, cilindrurie şi proteinurie, reprezentând în 10% dintre cazuri singura manifestare a bolii. Sindromul urinar lipseşte foarte rar (2% dintre cazuri). Urina are volum redus (sub 300 ml/m^2/zi) şi, de obicei, este de culoare brun-închisă (comparată cu „pepsi-cola"). Această modificare a culorii ţine de prezenţa în număr mare a hematiilor şi de degradarea hemoglobinei în hematină alcalină. Hematuria nu se însoţeşte de durere. Volumul urinar redus se asociază cu o densitate crescută (peste 1.020), hiperosmolaritatea urinei (peste 500 mOsm/l) fiind caracteristică perioadei de debut al bolii. Având în vedere raritatea absenţei sindromului urinar, este prudent să ne abţinem să punem diagnosticul de glomerulonefrită în cazul în care examenul de urină este normal (sau în absenţa evidenţei leziunilor histologice pe biopsia renală).

Asocierea hematuriei cu cilindruria (în special cilindri hematici) probează originea renală a hematuriei şi exclude de la început posibilitatea sângerărilor de natură extraglomerulară, care ar face necesară investigaţia urologică. Proteinuria este constantă şi are valori medii, de obicei sub 3 g/zi, nefiind corelată cu severitatea clinică a bolii. Rareori proteinuria iniţială are valori importante, sugerând

Tabel 12.1. Frecvenţa simptomelor din perioada de debut al glomerulonefritei

Hematurie microscopică	92-100%
Hematurie macroscopică	25-7%
Hipertensiune arterială	50-83%
Convulsii	2-3%
Insuficienţă renală acută	2%

sindromul „nefrită-nefroză" de debut. Proteinuria de 2-3 g/zi din nefrită este corelată cu hematuria masivă. Asocierea acestor două semne urinare sugerează originea lor glomerulară. Oliguria cedează în 4-7 zile, hematuria macroscopică în 1-14 zile, în timp ce hematuria microscopică poate fi un semn rezidual şi se poate menţine câteva luni după episodul acut, fără să aibă semnificaţia de sechelă sau de vindecare „cu defect".

Sindromul edematos este de obicei moderat, edemele predominând periorbital (sesizate dimineaţa la sculare, minime, marcate printr-o creştere în greutate a copilului). Nu ating practic niciodată amploarea edemelor din sindromul nefrotic. Pot scăpa observaţiei medicale, mai ales dacă este vorba de copii graşi. Doar excepţional îmbracă aspectul clinic de anasarcă.

Sindromul hipertensiv este întâlnit la numai 50% dintre bolnavi, creşterile tensionale fiind de obicei moderate (120-180 mmHg pentru tensiunea sistolică şi 80-120 mmHg pentru tensiunea diastolică). Dacă funcţia de pompă a inimii este conservată, hipertensiunea se asociază cu bradicardie caracteristică. Frecvent, în forma clinică comună, hipertensiunea este asimptomatică. S-a constatat o relaţie inversă între prezenţa hipertensiunii şi cea a edemelor, formele cu valori tensionale mari fiind de obicei „forme uscate".

Perioada de stare a bolii durează 4-7-10 zile. Gradul de exprimare clinică a simptomelor cardinale ale bolii este foarte variat, existând forme clinice de gravitate diferită, dintre care formele oligosimptomatice (sau monosimptomatice) nu sunt excepţionale. Aşa cum s-a arătat, simptomatologia poate fi redusă la sindromul urinar.

În cea de-a doua etapă de evoluţie a bolii, se constată ca semn major reluarea diurezei, oliguria fiind înlocuită iniţial prin volum urinar normal, apoi poliurie. Acestei perioade îi este caracteristică regresia simptomelor de la debut: reducerea (dispariţia) edemelor, scăderea în greutate, normalizarea valorilor tensiunii arteriale, dispariţia hematuriei macroscopice, normalizarea valorilor ureei sanguine. Boala intră în perioada de convalescenţă, în care apariţia complicaţiilor poate fi complet evitată dacă se reuşeşte menţinerea echilibrului hidroelectrolitic.

Examenele de laborator. Ne preocupă demonstrarea etiologiei streptococice care, statistic, reprezintă 85% dintre cazurile de nefrită la copil. De cele mai multe ori, cultura din exsudatul faringian nu permite izolarea streptococului; în schimb, valorile semnificativ crescute ale titrului ASLO pledează pentru o infecţie streptococică în antecedentele recente. Hemograma poate dovedi un grad de anemie normocromă (de fapt o anemie de distribuţie, legată de creşterea volumului plasmatic). Leucocitoza moderată, cu neutrofilie, corespunde infecţiei streptococice. VSH are valori crescute, semnificând (alături de valorile crescute ale fibrinogenului şi de prezenţa proteinei C reactive) pozitivarea reactanţilor de fază acută în perioada precoce a bolii. Sindromul de retenţie azotată este corelat cu valoarea diurezei. Oliguria prelungită este urmată de creşterea valorilor serice ale ureei (100 mg/dl) la 50-70% dintre bolnavi, fiind o dovadă a scăderii filtratului glomerular. *Clearance*-ul creatininei efectuat în perioada de debut a îmbolnăvirii poate fi scăzut, în comparaţie cu *clearance*-ul inulinei (normal sau mai puţin scăzut). Ionograma serică poate arăta hipo- sau normonatremie (ambele datorate hemodiluţiei). Cantitatea totală de Na^+ la bolnavul de glomerulonefrită este crescută (scade excreţia, scade filtratul glomerular). Potasemia este direct proporţională cu diureza şi rezultatele fals normale ale ionogramei semnifică retenţia de potasiu în perioadele oligurice. Reluarea diurezei abundente din perioada poliurică se poate însoţi de dezechilibre hidroelectrolitice, cu hiponatremie şi hipopotasemie. Complementul seric, în special fracţiunea C3 (care se determină cel mai frecvent) are valori semnificativ scăzute (sub 80 mg/dl). Scăderea complementului seric prin „consumarea" sa la nivelul complexelor imune, posibil şi printr-un defect de sinteză, este precoce (fiind constantă în primele 10-11 zile de boală); valorile revin la normal în următoarele 3-5 săptămâni. În mai puţin de 10% dintre cazuri, valoarea complementului este normală. Există, în schimb, cazuri oligosimptomatice, în care scăderea complementului este singura dovadă biologică a bolii. Radiografia pulmonară în faza iniţială a bolii poate arăta o accentuare a desenului pulmonar, ce aduce în discuţie diagnosticul de pneumonie interstiţială. Este vorba de fapt de o congestie în circulaţia pulmonară, care poate fi asociată cu cardiomegalie moderată (consecinţa hiperinflaţiei spaţiului vascular). O dată cu reluarea diurezei, se asistă la normalizarea radiologică a câmpurilor pulmonare. ECG poate confirma existenţa tulburărilor hidroelectrolitice din perioada de debut al afecţiunii, uneori înregistrându-se un traseu tipic stărilor de hiperkaliemie. Se produc modificări ale undei T (T înalt, simetric), lărgirea complexelor QRS şi scăderea amplitudinii undei P, prelungirea intervalului PR.

Forme clinice cu debut atipic

Insuficienţa cardiacă la debut este cea mai frecventă modalitate atipică de prezentare, reflectând retenţia de apă şi sare la un bolnav cu ingestie normală, dar cu flux urinar scăzut. Cea mai constantă formă clinică este insuficienţa ventriculară stângă, mergând până la edem pulmonar acut. Congestia pulmonară, prezentă şi în formele medii de boală, este mult mai netă, permiţând transsudarea de lichide în alveolele pulmonare. Se instalează dispnee intensă, tuse, expectoraţie rozată şi anxietate, asociate cu tahicardie, ritm de galop, suflu sistolic apical, atestând insuficienţa miocardică stângă. Se asociază raluri umede (diagnostic diferenţial cu pneumonia). Ca în orice insuficienţă cardiacă, se pot demonstra tahicardia, cardiomegalia şi, adesea, hepatomegalia (când a „cedat" şi ventriculul drept). Momentul

corespunde cu ameliorarea dispneei. Insuficienţa cardiacă din glomerulonefrită este o eventualitate posibilă la copilul şcolar şi demonstrarea unui sindrom urinar tipic permite susţinerea diagnosticului. Insuficienţa cardiacă poate sau nu să fie însoţită de hipertensiune arterială, asocierea pledând de asemenea pentru diagnosticul de glomerulonefrită.

Hipertensiunea arterială brutală (encefalopatia hipertensivă) se întâlneşte în 2-10% dintre cazurile în care a avut loc o creştere brutală a tensiunii arteriale. Simptomele se datoresc ischemiei cerebrale, rezultând din vasospasm. Se notează cefalee, vărsături, uneori convulsii, diplopie, amauroză. „Accidentul" este precedat de obicei de confuzie şi dezorientare şi poate fi urmat de afazie şi/sau hemiplegie. Nu există o corelaţie între aceste manifestări şi gradul afectării renale. Deşi este posibil să se asocieze edem cerebral, se consideră că simptomatologia neurologică este consecinţa ischemiei cerebrale (amendarea vasoconstricţiei cerebrale reduce aceste simptome, în timp ce măsurile depletive care se adresează edemului cerebral nu dau rezultatele scontate). Examenul fundului de ochi poate fi normal la bolnavii cu simptomatologie neurologică bine exprimată sau poate demonstra (rar) prezenţa edemului papilar şi a hemoragiilor retiniene. LCR are aspect (macroscopic, biochimic şi citologic) şi presiune normale. Puncţia lombară nu se va practica de rutină în aceste cazuri, existând riscul angajării amigdalelor cerebeloase în cazurile asociate cu edem cerebral. Encefalopatia hipertensivă se remite în 1-2 zile, o dată cu scăderea tensiunii arteriale, dar uneori conduce la moarte; prelungirea fenomenelor patologice se poate solda cu tulburări reziduale.

Insuficienţa renală acută poate surveni de la debut şi se caracterizează clinic prin scăderea îngrijorătoare a volumului urinar (sub 200 ml/24 ore), tulburări acidobazice, retenţia produşilor de metabolism, creşterea valorilor serice ale ureei şi creatininei. Caracteristica insuficienţei renale acute de cauză renală este creşterea paralelă a ureei şi creatininei, cu păstrarea raportului 10/1. Scad ureea urinară şi sodiul urinar (sub 40 mEq/l). Osmolaritatea urinară normală şi nivelul crescut al ureei urinare, asociate cu natriurie sub 20 mEq/l sunt dovezi ale unei funcţii tubulare păstrate. Reducerea filtratului glomerular generează toate aceste fenomene patologice. Din punct de vedere clinic, oliguria se însoţeşte de hipertensiune arterială, tulburări gastrointestinale, convulsii (uneori comă), insuficienţă cardiacă şi edem pulmonar acut. În faza oligurică, hiperkaliemia depinde de continuarea aportului de potasiu, procesul de transport celular care reglează raportul potasiu extracelular/intracelular, ritmul cu care potasiul este excretat renal (oliguria). În glomerulonefrită scad eliminarea urinară de potasiu şi raportul ionic intracelular/extracelular. O primă consecinţă este tulburarea excitabilităţii neuromusculare, care interferă cu activitatea electrică a inimii. Severitatea tulburărilor depinde de nivelul Ca^{++} şi Na^{+} (valorile crescute ale Ca^{++} scad efectele nedorite ale hiperpotasemiei). Echilibrul acidobazic este deviat spre acidoză, pentru că rinichiul insuficient nu mai poate elimina ionii K^{+}. Se asociază o producţie endogenă crescută de radicali acizi, legată de catabolismul excesiv în care se află bolnavul. Faza poliurică se caracterizează prin reluarea brutală a diurezei (de la 200 ml/zi la câţiva litri/zi). Reluarea funcţiei glomerulare se caracterizează iniţial prin filtrarea excesivă care depăşeşte capacitatea de resorbţie a tubului; se produce o cantitate abundentă de urină bogată în electroliţi. Când funcţia tubulară se restabileşte, volumul urinar se normalizează şi echilibrul electrolitic nu mai suferă variaţii. În această etapă sunt eliminate prin urină cantităţi mari de Na^{+}, Cl^{-}, K^{+} şi uree. Dacă aceste pierderi sesizabile de apă şi electroliţi nu sunt înlocuite adecvat, apare o depleţie nedorită a lichidului extracelular şi o scădere a zestrei de potasiu din organism. Echilibrul acido-bazic se normalizează, pentru că tubii renali îşi recapătă capacitatea de acidifia urina.

Glomerulonefrita cu sindrom urinar minim. Este o formă clinică al cărei mecanism nu este bine înţeles. Există o discrepanţă marcată între gravitatea leziunilor renale (demonstrate prin biopsie renală şi examinare la miscroscopul electronic sau prin tehnica de imunofluorescenţă) şi intensitatea hematuriei, retenţiei de apă şi de electroliţi. Clinic, domină alte sindroame decât cel urinar (hipertensiune arterială, inclusiv encefalopatia hipertensivă, ederne, insuficienţa cardiacă), în timp ce modificările urinare sunt minime (proteinurie şi hematurie minime sau nesemnificative) şi nu sugerează diagnosticul. Uneori, poate fi demonstrată scăderea complementului seric, dar diagnosticul acestei forme clinice este sigur când există dovada modificărilor histologice tipice (biopsie renală).

Diagnostic pozitiv. Nu există nici un semn clinic sau biologic patognomonic pentru susţinerea diagnosticului de glomerulonefrită streptococică. Corelarea unor argumente anamnestice şi clinice (infecţie streptococică în antecedente, debut cu oligurie, edeme, hipertensiune arterială şi urini macroscopic hematurice) cu semnele biologice sugestive, cum sunt sindromul urinar de tip nefritic (oligurie, hematurie, proteinurie, cilindrurie) sau sindromul de retenţie azotată (uree, acid uric, creatinină cu valori serice ce depăşesc valorile normale), asociate cu valori scăzute ale complementului seric şi titrul ASLO evocator pentru o infecţie streptococică sunt elemente suficiente pentru susţinerea diagnosticului. Vârsta (6-10 ani) şi sexul (băieţii sunt mai frecvent afectaţi) constituie date suplimentare ajutătoare. Elementul evolutiv, cu tendinţă la autolimitare şi vindecare în 3-6 săptămâni, este o dovadă în plus pentru diagnosticul de glomerulonefrită.

Diagnosticul diferenţial se face cu hematuriile de alte cauze (manifestările glomerulare din purpura Schönlein-Henoch şi LES, nefropatia mezangială IgG/IgA,

glomerulopatia membranoasă, glomerulonefrita membranoproliferativă, nefrita rapid progresivă, sindromul Alport, hematuria familială benignă, bacteriemiile cronice) şi cu edemele, hipertensiunea arterială şi retenţia azotată de alte cauze. Deşi RAA este, ca şi glomerulonefrita acută comună, o boală poststreptococică, asocierea acestora este practic inexistentă.

Evoluţie şi prognostic. Formele medii au o evoluţie de 10-14 zile, după care (paralel cu dispariţia antigenului streptococic) boala evoluează spontan spre vindecare (boală renală autolimitată). Nu toţi autorii acceptă că 5% dintre cazuri evolucază spre glomerulonefrită rapid progresivă (mai degrabă ar fi vorba despre o formă rapid progresivă de la început, care a prezentat iniţial unele manifestări comune cu ale glomerulonefritei poststreptococice). Prognosticul pe termen lung este bun după majoritatea autorilor şi incert după unii autori. Anomaliile clinice dispar primele, fiind urmate de normalizarea biologică. Cel mai persistent semn rămâne microhematuria care, neînsoţită de proteinurie, poate să se prelungească câteva luni. Proteinuria şi hematuria persistente nu sunt semne de cronicizare. Normalizarea clinică şi biologică precede cu câteva luni normalizarea leziunilor renale, demonstrată prin biopsie renală. Nu există nici o legătură între scăderea complementului şi gradul afectării glomerulare. Nu există corelaţie între severitatea leziunilor renale şi gradul insuficienţei renale; există o legătură între gradul hipertensiunii şi hipervolemie, implicit decompensarea cardiacă. Formele clinice cu edeme mici şi valori mari ale tensiunii arteriale, asociate cu microhematurie şi proteinurie, au tendinţa de evolua prelungit. Există o proporţionalitate inversă între *clearance*-ul la creatinină şi severitatea leziunilor morfologice în timpul primelor 30 de zile de la debut. Foarte rar, bolnavii decedează în perioada acută a bolii (50% dintre cazurile letale au oligurie sub 100 ml/zi şi uree sanguină peste 100 mg/dl, timp de peste 2 zile). Decesul precoce (1-5% dintre cazuri) se produce prin insuficienţă cardiacă sau edem pulmonar acut. Sunt considerate semne de gravitate *clearance*-ul la creatinină sub 60 ml/minut, ureea sanguină peste 50 mg/dl, oliguria sub 25 ml/kg/zi, encefalopatia hipertensivă şi edemul pulmonar acut. Nu se poate dovedi cu certitudine posibilitatea producerii celei de-a doua glomerulonefrite în viaţa unui individ; reinfecţia cu un alt tip de streptococ nefritigen pare imposibilă. Tratamentul precoce şi corect al infecţiilor streptococice inhibă dezvoltarea anticorpilor specifici de tip şi expune bolnavii la reinfecţii, uneori identice. De aceea, cel puţin teoretic, poate apărea o nouă glomerulonefrită după o altă infecţie cutanată cu streptococ β-hemolitic de grup A. Complementul seric se normalizează în 4-6 săptămâni de la debut; persistenţa sa la valori scăzute pune în discuţie glomerulonefrita membranoproliferativă. S-au propus anumite criterii de vindecare în glomerulonefrită; cronologic, nu se poate vorbi de vindecarea bolii înainte de 1 an; clinic, absenţa proteinuriei, hematuriei şi cilindruriei în trei examene de urină succesive; normalizarea complementului seric; normalizarea filtratului glomerular.

Evoluţia şi prognosticul glomerulonefritei poststreptococice sunt condiţionate de intensitatea şi extensia leziunilor exsudative şi proliferative glomerulare. Dacă acestea depăşesc membrana bazală, atingând teritoriile extracapilare şi antrenează o proliferare epitelială sub formă de semilune (biopsie renală), prognosticul este rezervat.

Tratament. Din cauza complicaţiilor posibile şi a necesităţii de evaluare biologică la debut, glomerulonefrita va fi tratată în spital. Repausul la pat este obligatoriu în primele zile de boală, mai ales dacă există edeme, hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă, oligurie şi azotemie. Deşi există studii care atestă că activitatea fizică nu agravează principalele semne ale bolii, repausul se recomandă la începutul îmbolnăvirii, permiţându-se activităţi limitate imediat ce starea clinică se ameliorează. Repausul nu scurtează evoluţia, dar poate influenţa pozitiv rata complicaţiilor, mărind totodată eficienţa izolării bolnavului. În sfârşit, proteinuria şi hematuria se accentuează când bolnavul este în poziţie ridicată. Regimul dietetic s-a „lărgit" apreciabil în ultimul deceniu (rămâne restrictiv în cazurile complicate). Dacă există oligurie şi hipervolemie (retenţie de apă şi sodiu), aportul de lichide nu va depăşi cantitatea de urină excretată, la care se adaugă pierderile insensibile. Cântărirea zilnică a bolnavului este cel mai bun indicator al unui bilanţ hidric echilibrat. Din momentul în care *diureza s-a restabilit, nu este necesară nici o restricţie privind cantitatea de lichide primită de bolnav*. Pacienţii cu edeme şi hipertensiune arterială beneficiază de un regim alimentar deosebit (care aduce totuşi un aport de sodiu de 1-2 g/m^2/zi). În formele cu hipertensiune arterială severă, aportul de sodiu va fi redus la 300 mg/zi. Restricţia de proteine se impune la bolnavii cu retenţie azotată. Sunt autori care nu o consideră necesară decât atunci când nivelul ureei sanguine depăşeşte 75 mg/dl. La un nivel al ureei sanguine de 100 mg/dl, aportul proteic va fi scăzut la 0,5 g proteine/kg/zi. *Imediat ce valoarea ureei serice s-a normalizat, restricţia de proteine nu mai are justificare medicală. Din momentul restabilirii diurezei, nu mai este necesară nici o restricţie dietetică*. Tratamentul antiinfecţios (antibiotic) corect al faringitelor streptococice (vezi RAA) sau al infecţiilor cutanate, previne boala. Chiar dacă tratăm „abuziv" cu penicilină şi o serie de angine nestreptococice, metoda are mai multe avantaje decât inconveniente. Tratamentul antibiotic al impetigoului streptococic influenţează durata şi răspândirea acestuia, dar nu este sigur că împiedică apariţia glomerulonefritei. În momentul în care glomerulonefrita s-a instalat, germenii nu mai sunt identificaţi la poarta de intrare (faringiană sau cutanată), iar leziunea este deja constituită. Este aproape sigur că tratamentul antibiotic

nu are nici un efect asupra nefropatiei, căreia nu îi influenţează evoluţia; nu există dovezi că antibioterapia ar scădea frecvenţa cazurilor care evoluează spre cronicizare. Cu toate acestea, toţi autorii sunt de acord că trebuie să încercăm sterilizarea focarului infecţios; astfel, tuturor bolnavilor cu glomerulonefrită li se aplică tratament cu penicilină injectabilă timp de 10 zile, doza uzuală folosită fiind de 1.600.000 UI/zi, i.m. în 4 prize. Pentru cei alergici la penicilină se poate folosi eritromicina 30 mg/kg/zi sau cefalexina 50 mg/kg/zi. După 10 zile se recomandă ca, în continuare, toţi bolnavii internaţi să urmeze profilaxia cu penicilină orală sau Extencilline, mediul spitalicesc putând să fie o sursă de reinfecţie streptococică. Spre deosebire de atitudinea terapeutică din RAA, nu se consideră necesară continuarea profilaxiei după externare (posibilitatea de reinfecţie cu al doilea streptococ nefritigen fiind redusă). Corticoterapia pare logică în tratamentul bolii, datorită efectelor ei antiinflamatorii, dar rezultatele obţinute nu au justificat speranţele. Fiind o boală cu evoluţie autolimitată, glomerulonefrita poststreptococică nu necesită corticoterapie (s-a observat că prednisonul agravează puseele de hipertensiune şi retenţia azotată). Corticoterapia rămâne indicată în glomerulonefritele rapid progresive, caracterizate prin evoluţie rapidă spre insuficienţă renală.

Tratamentul complicaţiilor. Congestia circulatorie şi edemele reprezintă cele mai frecvente complicaţii ale bolii, reflectând retenţia de apă şi sare sau fiind rezultatul unei ingestii normale la un bolnav cu flux urinar redus. Obiectivul terapeutic principal este obţinerea unui echilibru între aportul şi eliminarea de lichide. Deoarece în momentul prezentării bolnavului nu i se cunoaşte volumul urinar, urmează o perioadă destul de lungă până când putem stabili aportul adecvat.

Rubin recomandă să adoptăm următoarea atitudine: în primele 8 ore de la internare bolnavul nu va bea nimic, măsurându-i-se diureza. În următoarea perioadă de 8 ore, aportul de lichide va fi egal cu volumul urinar din primele 8 ore, plus pierderile insensibile de lichide, calculate la 400 ml/m^2/zi sau 135 ml/8 ore. Se face o corecţie, adăugându-se un surplus de lichide dacă este foarte cald şi bolnavul pierde mai multe lichide.

În perioada oligurică este de dorit ca bolnavul să piardă în greutate câte 100-150 g/zi. Aportul de sare în această perioadă va fi redus la 0,6-1 g/zi. Reducerea volumului lichidului extracelular are efect favorabil asupra funcţiei cardiovasculare şi asupra complicaţiilor neurologice.

Deşi în perioada acută tratamentul edemului din glomerulonefrită se limitează numai la restricţia de apă şi sare, s-a dovedit şi beneficiul terapiei cu furosemid intravenos sau oral. Doza de 1 mg/kg duce la creşterea debitului urinar, în timp ce doza orală de 2 mg/kg are efect mai slab. Dacă răspunsul clinic după o primă doză este redus, aceasta se poate repeta. Dacă este necesară administrarea a mai mult de o priză zilnic, se evaluează bilanţul hidroelectrolitic. În glomerulonefrita poststreptococică nu s-a constatat nici o relaţie între nivelul ureei sanguine şi răspunsul la furosemid. S-a dovedit, de asemenea, că diureticul permite scăderea dozelor medicamentelor antihipertensive. Furosemidul are efect natriuretic şi măreşte eliminarea urinară de potasiu (tendinţa la hipokaliemie). S-a demonstrat că facilitează transferul fluxului sanguin renal către corticală (ceea ce contribuie, probabil, la efectul său diuretic) şi că produce uşoară vasodilataţie renală. Influenţează concentraţia şi diluţia urinii, inhibă reabsorbţia sodiului la nivelul tubului proximal şi a ansei ascendente Henle, favorizează eliminarea ionului K^+ şi a ionului H^+. Scade concomitent reabsorbţia apei din canalul colector, secundară scăderii gradientului osmotic din medulară. Imediat după administrare, furosemidul se leagă de proteinele plasmatice şi numai o mică fracţiune este metabolizată înainte de excreţie. Doza recomandată este de 1-5 şi chiar 10 mg/kg/zi. Efectele secundare cele mai cunoscute sunt: hipofosfatemie, hiperuricemie (creşterea *reabsorbţiei* tubulare de uraţi), *rash* cutanat, greţuri, surditate temporară. Nu se notează ca efect secundar reducerea filtratului glomerular ca rezultat al pierderii de lichide.

Pentru tratamentul insuficienţei ventriculare stângi se poate folosi digoxina, adaptând dozele administrate în cazul în care se asociază insuficienţa renală acută. Digoxina este un medicament cu eliminare predominant renală, ritmul de excreţie fiind paralel cu rata filtratului glomerular. Timpul de înjumătăţire este de 1,6 zile (deci în fiecare zi se pierde 34% din doză). Timpul de înjumătăţire se prelungeşte la 4,4 zile dacă bolnavul are anurie (15% din doză se elimină pe alte căi decât cele renale). Este prudent să dozăm digoxina în funcţie de *clearance*-ul la creatinină. Astfel, la un *clearance* la cretinină de 20%, doza de digoxin va fi de 14%; la un *clearence* de 25% – 20% iar la 50% – 25%. Doza iniţială de atac va fi cea obişnuită, adică 0,03-0,04 mg/kg. Reducerile se vor face numai la repetarea dozei.

Deoarece doza de digoxin pentru copil este mai mare decât la adult, reducerea dozei se va face proporţional, ştiind că doza de întreţinere este de 25-35% din doza de digitalizare rapidă. Edemul pulmonar acut (datorat retenţiei hidrice şi nu insuficienţei miocardice) nu necesită tratament cu digitalice. Azotemia cu valori medii şi oliguria uşoară nu necesită măsuri deosebite. În prezenţa unei oligurii severe, care nu rezultă din deshidratare, restricţia de lichide va fi moderată. Atitudinea devine imperativă dacă oliguria este foarte severă; în acest caz, aportul de lichide va fi lipsit de Na^+ şi K^+ (dacă nu există concurenţă la pierderile renale).

Deoarece în insuficienţa renală acută se asociază prin definiţie hiperkaliemie, în primele zile dieta nu va conţine potasiu (sucurile de fructe sunt formal contraindicate) şi va aduce un aport suficient de glucide (100-150 g/zi), eventual soluţii concentrate de glucoză i.v., vizând

reducerea catabolismului şi un aport nutriţional suficient. Se poate administra şi soluţie de glucoză 33% i.v., ceea ce permite un aport caloric mai mare într-un volum lichidian mic. Dacă potasemia ajunge la 6 mEq/l, se pot utiliza răşini schimbătoare de ioni. ECG va monitoriza stările de hiperpotasemie. Creşterea K^+ la 8 mEq/l asociată cu modificări ECG constituie o urgenţă medicală, prin accidentele pe care le poate produce. Se vor lua următoarele măsuri: monitorizarea cordului, gluconat de calciu sol. 10%, în doză de 20 ml/m^2, lent i.v., ionul Ca^{++} antagonizând ionul K^+. În altă variantă, se poate face o infuzie rapidă de sodiu, 3 mEq/kg timp de 5-10 minute. Alcalinizarea reduce hiperkaliemia, sodiul fiind un antagonist al K^+ în privinţa efectelor toxice asupra miocardului. Se mai pot utiliza, în acelaşi scop, perfuzii cu glucoză soluţie 10-20% în doză de 0,5 cal/kg/oră, administrate rapid, în 2 ore, asociate cu 0,3 U insulină pentru fiecare gram de glucoză (este favorizată depunerea de glicogen şi K^+ în celula hepatică).

Eventuala perfuzie endovenoasă din perioada oligoanurică se va calcula la 25-40 ml glucoză sol. 5-10%/kg sau 300-400 ml/m^2. Nu se vor adăuga electroliţi dacă bolnavul are ionogramă serică normală, având grijă să se înlocuiască pierderile de Na^+ prin vărsături. Aportul oral va fi încurajat imediat ce acest lucru este posibil, administrarea de surse calorice făcându-se numai sub formă de glucide (*ad libitum*) sau grăsimi (bulete de unt cu zahăr). Se va asigura un aport caloric de 300 kcal/m^2/zi. Se vor evita proteinele, alimentele care conţin fosfaţi şi sulfaţi.

În perioada oligoanurică, aportul de lichide oral trebuie să nu depăşească 1 litru pentru copilul şcolar şi va fi constituit 1/2 din ceai şi 1/2 din lichide dulci, aportul de glucide fiind *qd libitum*. Se va încerca „forţarea diurezei", astfel: se administrează i.v. soluţie de Manitol 20%, în doză de 0,2 g/kg, rapid, în 10-20 minute. Dacă bolnavul are şi insuficienţă cardiacă, administrarea de Manitol se va face concomitent cu cea de furosemid (1 mg/kg). O altă variantă este administrarea timp de o oră a unei cantităţi de 350 ml/m^2 glucoză soluţie 10% într-o singură priză, asociată sau nu cu furosemid (asociere obligatorie în caz de insuficienţă cardiacă sau hipertensiune arterială). Manitolul creşte fluxul sanguin medular şi *clearance*-ul apei şi electroliţilor, mărind volumul urinar. La un bolnav cu oligurie severă, această priză de Manitol poate precipita apariţia edemului pulmonar acut; de aceea, este utilă urmărirea presiunii venoase centrale. De obicei, aceste măsuri terapeutice se soldează cu reluarea diurezei şi foarte puţini bolnavi cu glomerulonefrită poststreptococică nu pot depăşi această etapă fără dializă extrarenală. *Indicaţiile de dializă extrarenală* sunt următoarele: creşterea foarte rapidă a nivelurilor serice ale ureei şi creatininei (uree peste 100-150 mg/dl; creatinina peste 5-10 mg/dl); insuficienţa răspunsului terapeutic la măsurile luate pentru scăderea potasemiei, K^+ seric menţinându-se la nivele periculoase (peste 8 mEq/l); acidoza metobolică ce nu poate fi controlată prin bicarbonat, doza corectoare producând hipertonie şi supraîncărcare circulatorie (bicarbonatul seric este scăzut la valori mai mici de 12 mEq/l); sindrom clinic caracterizat prin comă, greţuri, vărsături; supraîncărcare circulatorie; hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă asociate cu insuficienţă renală acută.

Perioadei oligoanurice îi urmează faza diuretică, reflectând revenirea la normal a filtrării glomerulare. Începe să se elimine un volum mare de urină, dar pericolul deshidratării în această fază este mic, diureza excesivă reprezentând excreţia fiziologică a fluidelor şi electroliţilor acumulaţi în faza oligurică.

În privinţa hipertensiunii arteriale, este preferabil să se lucreze cu un singur medicament antihipertensiv şi să se utilizeze dozele cele mai mici cu care s-a obţinut scăderea tensiunii arteriale. Nu trebuie pierdute din vedere variaţiile diurne ale tensiunii arteriale la copii şi faptul că la cele mai multe dintre medicamentele antihipertensive se instalează toleranţă.

Controlul valorilor medii ale tensiunii arteriale din glomerulonefrita poststreptococică se realizează cu succes prin supravegherea volumului lichidelor ingerate în raport cu excreţia, prin repaus la pat, reducerea drastică a aportului de sodiu din alimentaţie şi diuretice (furosemid).

Pentru creşteri moderate ale valorilor presiunii arteriale se pot recomanda medicamente cu acţiune hipotensoare blândă, cum ar fi *inhibitorii enzimei de conversie,* Captopril (1-6 mg/kg/zi, cu o doză medie de 3 mg/kg/zi) sau Enalapril. Se contează pe acţiunea lor de inhibare a sistemului renină/angiotensină şi de scădere a postsarcinii. *Medicamentele betablocante* au acţiune antihipertensivă destul de greu înţeleasă. Se pare că acţionează prin scăderea debitului cardiac, scăderea secreţiei de renină şi a eliberării de norepinefrină la nivelul terminaţiilor nervoase. Cel mai utilizat în ţara noastră este propanolol, în comprimate de 10 şi 40 mg. Doza curentă este de 1 mg/kg/zi, iar în administrare i.v. de 0,1 mg/kg/doză. *Alcaloizii de Rauwolfia,* cu reprezentantul lor rezerpina, au acţiune hipotensivă prin scăderea secreţiei de renină şi scăderea rezistenţei vasculare periferice, dar au dezavantajul că favorizează retenţia hidrosalină (deci se vor utiliza în combinaţie cu un diuretic) şi efectul terapeutic se instalează lent, prin aceasta nefiind medicaţia optimă în creşterile brutale de tensiune. Rezerpina se găseşte în două produse autohtone, Hipazin (tb de 10 mg, cu 0,10 mg de rezerpină pe comprimat) şi Hiposerpil, comprimate de 0,25 mg. Pentru vârsta la care evoluează glomerulonefrita, doza recomandată ar putea fi de 1/2-1 tb/zi, administrată în două, trei prize zilnic (0,01-0,04 mg/kg/zi, max. 0,07 mg/kg/doză).

Pentru *criza majoră de hipertensiune,* cu simptomatologie clinică manifestă, se va recurge la medicamente cu acţiune rapidă, de administrat i.v. Acestea sunt diazoxid, labetalol, sau *nitroprusiatul de sodiu* (Nipride)

disponibil în fiole de 2 ml/50 mg. Efectul terapeutic se instalează foarte rapid, în câteva minute, dar medicamentul trebuie administrat cu prudenţă, cu mare atenţie la dozare şi urmărirea permanentă a bolnavului. Efectul dispare la 2-10 minute de la întreruperea PEV. Soluţia de administrat se prepară extemporaneu, cu grija de proteja flaconul de acţiunea luminii (soluţia care şi-a schimbat culoarea nu va mai fi administrată). Se dizolvă o fiolă de 50 mg în 500 ml glucoză 5% şi se administrează în ritm de 0,5-8 μg/kg/minut. Dacă situaţia clinică o impune, doza se poate repeta, dar această medicaţie nu va fi administrată mai mult de 2-3 zile.

Din categoria medicamentelor antihipertensive cu acţiune rapidă, care îşi exercită acţiunea producând vasodilataţie prin blocarea canalelor de calciu, citărm *nifedipina,* tb sau drajeuri de 10 mg, care se vor zdrobi în gură sau vor fi administrate sublingual pentru acţiune rapidă. Doza pediatrică este de 0,25-0,50 mg/kg/zi. În marea urgenţă hipertensivă se începe cu 1 drajeu, până la maxim 2 drajeuri.

Hidralazina (produsul autohton Hipopresol, tb de 25 mg de dihidralazină) se administrează în doză de 0,75 mg/kg/zi. Dacă dispunem de preparate pentru administrare i.v., efectul este rapid. Doza recomandată în acest caz este de 0,1-0,5 mg/kg, care se poate repeta la nevoie după 20-30 minute (doza curentă este de 0,15 mg/kg, fără a depăşi doza totală de 20 mg).

Metildopa este un antihipertensiv cu administrare i.v., dar efectul terapeutic se instalează după 3-4 ore. Este contraindicată în scăderea tensiunii arteriale în feocromocitom şi în cazurile de encefalopatie hipertensivă. Fiola de 250 mg se dizolvă în 100 ml soluţie de glucoză 5% şi se administrează i.v. Doza pediatrică este de 5 mg/kg/ administrare. Dacă este nevoie, se poate repeta administrarea după 6-8 ore (doză totală 10 mg/kg/zi).

În *encefalopatia hipertensivă,* în afara medicaţiei antihipertensive de urgenţă şi a tratamentului diuretic (furosemid), diazepamul este medicamentul de elecţie, în doză de 0,25-0,50 mg/kg, administrat i.v. sau, mai nou, intrarectal (preparatul Desitin long).

Deşi în această expunere am avut în vedere şi eventualităţi de evoluţie foarte severă, se va reţine că glomerulonefrita acută poststreptococică este o boală autolimitată, cu manifestări obişnuit uşoare sau de gravitate medie. Astfel, măsurile de îngrijire şi de susţinere sunt de regulă suficiente: tratamentul retenţiei de apă şi sare în fazele oligurice şi o terapie antihipertensivă, de obicei blândă.

SINDROMUL NEFROTIC (SN)

Definiţie. Sindrom clinic şi biochimic, care poate fi întâlnit într-un număr mare de boli renale, corespunzător unei varietăţi etiologice şi histopatologice (tabelul 12.2.). Tabloul clinic este dominat de edeme generalizate, având caracterul edemelor hipoproteice, iar biochimic este definitorie proteinuria de peste 0,10 g/kg, alte manifestări urinare nefiind obligatorii.

Fiziopatologie. Indiferent de patologie, SN se caracterizează prin permeabilitatea crescută a membranei bazale glomerulare pentru proteine, ducând la o filtrare crescută şi eliminarea acestora: albumine, transferina, IgG, cu hipoproteinemie. Scăderea albuminelor serice duce la scăderea presiunii coloid osmotice, cu perturbarea schimburilor lichidiene între sectorul intra- şi extravascular, redistribuirea apei din sectorul EC, cu creşterea apei interstiţiale şi scăderea apei intravasculare (hipovolemie). Această situaţie are următoarele consecinţe:

- activarea mecanismului renină-aldosteron prin scăderea presiunii în arteriola aferentă glomerulară;
- creşterea secreţiei de factor 3 antinatriuretic.

Aceste două mecanisme determină creşterea reabsorbţiei tubulare de sodiu în tubul contort proximal şi în tubul contort distal, cu retenţia de sodiu şi apariţia edemelor.

Nu există o tulburare primitivă a metabolismului lipidic în SN. Hiperlipemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia şi lipiduria sunt secundare hipoalbuminemiei. Se ştie că, după absorbţia de la nivelul tubului digestiv, grăsimile circulă legate de molecule de proteine, în special β-globuline, formând β-lipoproteinele, molecule de dimensiuni variate, după sarcina de lipide pe care o

Tabel 12.2. Clasificarea sindromului nefrotic la copil

Sindrom nefrotic primar*	Sindrom nefrotic secundar
1. SN cu leziune minimă – 41%	1. Cauze infecţioase: sifilis congenital, hepatita B, HIV, malarie, toxoplasmoza congenitală, CMV
2. SN congenital şi familial – 1%	2. Boli de colagen: LES, periarterită nodoasă, nefrita din purpura Schönlein-Henoch
3. Scleroza glomerulară focală – 17%	3. Toxice: trimenadiona, penicilina
4. Glomerulonefrită difuză proliferativă: – membrano-proliferativă – 16% – mezangială – 8%	4. Boli neoplazice: leucemie, limfom Hodgkin
5. Nefropatia membranoasă – 8%	5. Boli cardiovasculare: – tromboza venoasă renală – pericardita constrictivă
6. Forme neclasificate	

* Cu excepţia SN cu leziune minimă şi a SN congenital, celelalte par a fi secundare

transportă. Unele molecule (VLDL) au un conţinut mare în lipide şi mic în proteine. Moleculele sunt voluminoase, dar sunt foarte uşoare, cu constanta de flotaţie >20. Pentru a intra în circuitul metabolic, trebuie fragmentate şi parţial digerate de către o *lipoproteinlipază* sau factorul de clarificare a plasmei (*heparin clearing factor* HCF), care desface molecula în acizi graşi şi glicerol. Acizii graşi liberi nu pot rămâne în plasmă, deoarece au efecte hemolitice, şi vor fi încărcaţi imediat pe moleculele de albumină. În SN există atât hipoalbuminemie cât şi scăderea HCF, ambele componente fiind pierdute urinar. În această situaţie, în ser se acumulează moleculele mari de β-lipoproteine, cu constantă de flotaţie >20 şi rezultă hiperlipemie. Hipercolesterolemia este secundară hiperlipemiei. Pentru epurarea colesterolului din circulaţie, acesta trebuie să fie esterificat. Esterificarea colesterolului se face de către o colesterolesterază, care acţionează în mediu apos. Colesterolul este solubil în mediu apos, dar este mai solubil în grăsimi. În condiţii de hiperlipemie, colesterolul nu se mai esterifică, ci rămâne captat în faza lipidică a plasmei, explicând astfel hipercolesterolemia sindromului nefrotic.

În continuare vor fi enumerate diferitele tipuri de sindrom nefrotic la copil, luându-se ca model descriptiv sindromul nefrotic cu leziuni minime sau SN pur.

Sindromul nefrotic pur

SN pur se caracterizează prin edeme generalizate, albe, pufoase, moi, asociate cu o proteinurie de peste 40 mg/oră/m^2 (sau >0,10 g/kg, sau >2 g/m^2) plus hipoalbuminemie (2,5 g/100 ml). Vârsta la care este descris depăşeşte 12 săptămâni şi se înscrie sub 16 ani. Pentru a fi inclus în această definiţie, copilul nu trebuie să fi făcut vreun tratament, să nu sufere de vreo boală sistemică, să aibă o funcţie renală normală (*clearance* la creatinina endogenă nemodificat) şi să manifeste răspuns terapeutic la cortizon.

SN pur nu poate fi identificat pe baza semnelor clinice şi de laborator şi este necesară o probă terapeutică, pentru a fi izolate cazurile care răspund favorabil la terapia cortizonică.

Etiologia este neprecizată. Se notează în antecedente infecţii virale, unele vaccinări, înţepături de insecte. Nu au putut fi demonstrate complexe imune, dar s-a invocat o tulburare a imunităţii celulare. Este vorba despre o anomalie sistemică a limfocitelor T-dependente, având ca rezultat producerea de limfokine toxice pentru membrana bazală glomerulară (factor de permeabilizare a membranei bazale glomerulare).

Histopatologic, SN se caracterizează prin glomeruli optic normali. Microscopia electronică a demonstrat fuziunea pedicelelor podocitelor. Nu există depozite de imunoglobuline şi complement. Este cel mai frecvent tip de sindrom nefrotic la copil (80-90%).

Manifestări clinice. Bolnavul este de obicei un antepreşcolar (maximum de incidenţă: 18-36 luni). Nu există antecedente patologice. În mod insidios, se instalează edeme, care devin apoi generalizate, albe, pufoase, moi. Edemele faciale însemnate sugerează uneori aspectul edemelor alergice (fig. 12. 2., 12.3.). În caz de anasarcă, apar şi transsudat pleural, hidrocel bilateral. În perioada de instalare a edemelor se remarcă oligurie (fără scăderea filtratului glomerular, *clearance*-ul la creatinină rămânând nemodificat). Paloarea este impresionantă. Tensiunea arterială este normală, dar poate fi iniţial crescută în 20% dintre cazuri.

Examene paraclinice. Examenul urinii pe 24 ore este crucial pentru stabilirea diagnosticului, în contrast cu examenul sumar de urină al unui singur eşantion, care poate să nu prezinte modificări sugestive.

În urina pe 24 ore se evidenţiază hiperalbuminurie (> 0,10 g/kg). Este vorba despre o proteinurie selectivă, care interesează numai moleculele mici (albumina, gamaglobulina, transferina). Indicele de selectivitate al proteinuriei se face comparând *clearance*-ul IgG cu *clearance*-ul transferinei. Raportul celor două *clearance*-uri reprezintă indicele de selectivitate.

Fig. 12.2. Sindrom nefrotic pur la un preşcolar. Edeme faciocervicale monstruoase.

Fig. 12.3. Acelaşi caz, după remiterea edemelor.

Alte modificări urinare sunt facultative. În formele clasice lipseşte sindromul nefritic (hematurie, cilindrurie), iar cristalele birefringente de colesterol cu aspect de „cruce de Malta" în lumina polarizată apar rar.

Ionograma urinară exprimă hiperaldosteronismul secundar şi se caracterizează prin scăderea eliminării sodiului şi creşterea eliminării potasiului.

Biochimia sângelui este caracteristică. Consecinţa pierderilor urinare, hipoproteinemia (3-5 g/dl) cu hipoalbuminemie (2-3 g/dl) domină modificările serice. Edemele hipoproteice se instalează la o proteinemie sub 3 g/dl. Hiperlipidemia depăşeşte 700 mg/dl. Electroforeza proteinelor serice evidenţiază disproteinemia marcată de hiper α_2-globulinemie (>15%), hiper β-globulinemie (cele mai mari molecule care, din cauza dimensiunilor, se adună deasupra „sitei" reprezentate de permeabilitatea crescută a membranei bazale). În formele tipice se înregistrează hipogamaglobulinemie (IgG, având molecula mică, se pierde glomerular). Anemia este explicată prin diluţie şi prin pierderea urinară de transferină. VSH creşte la valori neobişnuite (>100 mm/oră), dar nu semnifică inflamaţie, ci se datoreşte disproteinemiei. Nu există nici sindrom nefritic urinar şi nici sindrom de retenţie azotată – ureea, acidul uric şi creatinina având valori normale. Complementul seric este normal, ca şi *clearance*-ul la creatinină.

Complicaţiile cele mai frecvente sunt infecţiile sistemice şi infecţiile urinare frecvent asociate, care ţin de hipogamaglobulinemie. „Crizele nefrotice" din cărţile clasice se datorau peritonitelor pneumococice, azi rare. Complicaţiile tromboembolice vor fi avute în vedere.

Tratament. Regimul alimentar va fi hiposodat în perioada edematoasă şi în timpul tratamentului cu prednison. Numai edemele uriaşe reclamă restricţii hidrice corelate cu diureza. Regimul SN este larg, fără restricţii pentru lipide şi glucide, uşor hiperproteic (3-4 g proteine/kg), vizând corectarea pierderilor urinare.

Tratamentul simptomatic va fi aplicat de la început, fiind necesar înainte ca tratamentul patogenic să fi avut timp să acţioneze. Se adresează retenţiei hidrosaline şi hipoproteinemiei severe, soldate cu scăderea presiunii oncotice.

Diureticele cele mai utilizate sunt: furosemid 1-2 mg/kg şi spironolactona (3 mg/kg). Se va avea în vedere că aceasta din urmă are acţiune terapeutică după 4-5 zile. Se asigură astfel o diureză acceptabilă.

Tratamentul diuretic va fi dublat de *plasma-expanderi* (care cresc volumul circulant eficace, amplificând eficienţa diureticelor). Aceştia sunt manitolul şi perfuziile de albumină umană (soluţie 2% 10 ml/kg, soluţie 10% 2-3 ml/kg).

Albumina umană realizează concomitent atât creşterea volumului circulant, cât şi refacerea presiunii coloid osmotice. Puncţiile evacuatorii (peritoneu, pleură) sunt rareori necesare.

Tratamentul patogenic este esenţial. În funcţie de modul de răspuns la terapia cortizonică, SN au fost subdivizate în corticosensibile, corticosensibile dar corticodependente şi corticorezistente. SN pur se înscrie de obicei în prima categorie, corticosensibilitatea înscriindu-se printre caracterele definitorii.

Prednisonul este medicamentul de elecţie în tratamentul SN, dar nu i se cunoaşte exact modul de acţiune. Se pare că produce supresia limfocitelor T, ameliorând permeabilitatea membranei bazale. Se vor lua toate măsurile impuse de corticoterapia de lungă durată. Există numeroase „scheme" recomandate, dar cea mai uzitată este următoarea: prednison 2 mg/kg (60 mg/m^2), maxim 80 mg/zi, administrat zilnic timp de 4 săptămâni, urmat de aceeaşi doză administrată la 2 zile în următoarele 4 săptămâni. Se opreşte brusc, fără alte precauţii. Cu această schemă se obţin efecte terapeutice remarcabile, dar în 60-70% dintre cazuri apar recidive clinice/biologice la oprirea tratamentului cu prednison. În altă variantă, se începe cu o doză de atac identică, dar scăderea dozei se face mai lent şi durata corticoterapiei se prelungeşte peste 8 săptămâni (6-12 luni). Se pot ivi următoarele eventualităţi:

- vindecarea clinică şi biologică după o primă cură de prednison, eventualitate fericită, dar rară;
- recădere – reapariţia proteinuriei în timpul tratamentului, la un bolnav la care aceasta dispăruse

total sub tratament. Tendinţa la recădere este mai mare în primul an de tratament. Terapia recăderilor constă în reluarea dozelor de atac ale terapiei cortizonice, până la dispariţia proteinuriei, urmată de terapie de consolidare.

Sindroamele nefrotice cu recăderi frecvente (cel puţin 2 în primele 12 luni de la debut sau 3 într-un interval de 1 an) constituie indicaţia pentru tratament imunosupresor.

În concluzie, cea mai dificilă problemă terapeutică a SN este frecvenţa relativ mare a recăderilor survenite la bolnavi care s-au dovedit iniţial corticosensibili. Este necesar ca bolnavii care au cel mai mare risc de recădere să fie identificaţi precoce. Chiar corelarea evoluţiei bolii cu modificările histologice nu este de mare ajutor în acest sens. Se constată că există corelaţie între numărul recăderilor în următoarele 6 luni şi numărul total al recăderilor în următorii 2 ani, 61% dintre bolnavi nu fac recăderi nici în primele 6 luni şi nici în următorii 2 ani; 45% prezintă 3 şi peste 3 recăderi în primele 6 luni; dacă nu au făcut nici o recădere în primele 6 luni, vor apărea sub 3 recăderi în următoarele 18 luni. Cel mai sigur criteriu de recăderi frecvente este numărul recăderilor în primele 6 luni.

Elemente de prognostic favorabil: răspuns iniţial bun la prednison şi absenţa unor recăderi în primele 6 luni de evoluţie.

Elemente de prognostic nefavorabil: 3 şi peste 3 recăderi în primele luni de evoluţie, chiar dacă PBR arată SN cu glomeruli optic normali. Unii autori consideră că această situaţie constituie o indicaţie pentru imunusupresoare, alţii cred că se poate continua cu prednison. Se acceptă că supresia suprarenalelor post-corticoterapie creşte riscul acestor recăderi şi că durata remisiunii este în funcţie de gradul supresiei acestor glande.

SN corticodependent defineşte cazurile în care proteinuria reapare la scăderea dozei de prednison.

SN corticodependente sau cu recăderi multiple vor primi medicaţie imunosupresoare (ciclofosfamidă, clorambucil sau ciclosporină).

Se foloseşte ciclofosfamida 2,5-3 mg/kg, asociată cu prednison 60 mg/m^2/zi, în regim alternativ, timp de 8-12 săptămâni.

Se mai poate folosi clorambucilul, 0,2 mg/kg, asociat cu doze mici de prednison, timp de 5-15 săptămâni.

Ciclosporina a fost folosită cu succes în ultimul timp; este un imunosupresor. Ciclosporina are acţiune pe limfocitele T, inhibă interleukina 2. Nu are efecte secundare asupra hematopoiezei şi fagocitozei. Este toxic hepatic şi renal.

Preparatul folosit este Sandimmun, care se prezintă sub două forme:

- injectabil:
  - fiole a 5 ml = 250 mg
  - fiole a 1 ml = 50 mg
- buvabile:
  - flacon a 10 ml = 50 mg
  - flacon a 50 ml = 10 mg
  - flacon a 50 ml = 50 mg

Doza este de 5 mg/kg corp/zi.

Alte forme etiologice şi histopatologice de sindrom nefrotic

Orice sindrom nefrotic care nu se încadrează în definiţia SN pur şi care nu şi-a dovedit corticosensibilitatea are indicaţie pentru PBR.

Sindromul nefrotic congenital cu debut precoce (SN de tip finlandez) a fost descris iniţial în Finlanda (Norio). Ulterior, a fost descris şi în alte ţări, în familii fără ascendenţă finică. Boala se transmite autozomal recesiv şi se caracterizează prin sindrom nefrotic cu edeme monstruoase, hipoproteinemie şi hiperalbuminurie, debutate sub vârsta de 3 luni. Boala era considerată letală, deoarece nu răspundea la nici o schemă de tratament. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate în jurul vârstei de 1 lună. În 50% dintre cazuri se obţine o anamneză familială pozitivă. Cel mai constant semn este curba ponderală absolut nesatisfăcătoare, dar se înregistrează şi convulsii, episoade repetate de infecţii foarte severe (septicemie, meningită, pneumonie, peritonită), anomalii de coagulare (scurtarea timpului parţial de tromboplastină, PTT prelungit, evenimente trombotice), reflux gastro-esofagian şi tulburări de deglutiţie. 24% dintre copii au fost prematuri.

Edemele şi ascita impun administrarea de albumină în toate cazurile. Hipoproteinemia persistentă şi malnutriţia sunt constante. Nu se recomandă corticoterapie sau terapie imunosupresivă, singura sancţiune terapeutică cu sorţi de izbândă fiind transplantul renal. Există deja experienţă în acest domeniu. Trebuie să atragă atenţia existenţa unor disfuncţii esofagiene şi gravitatea episoadelor infecţioase, care de obicei conduc la deces. *Histopatologic*: dilataţia chistică a tuburilor contorţi proximali, boala microchistică renală („rinichi în burete").

Diagnosticul prenatal se face prin determinarea α fetoproteinei în lichidul amniotic.

Sindromul nefrotic asociat stării de purtător cronic de AgHBs a fost descris în 1974. Sindromul nefrotic poate regresa spontan sau evoluează spre insuficienţă renală cronică (PBR arată aspect de glomerulonefrită membranoasă). Patogenia nu fost elucidată şi nu s-au depistat depozite de complexe imune pe membrana capilară a glomerulilor. Tratamentul optim este greu de definit, corticosteroizii fiind contraindicaţi, deoarece ar putea agrava boala hepatică (manifestare clinică foarte variabilă).

Recent, s-a propus tratamentul acestor cazuri cu α-interferon (vezi „Tratamentul hepatitei cronice").

Sindromul nefrotic asociat infecţiei cu HIV. A fost descris în anul 1984, în special la subiecţi din rasa neagră (89%). PBR a arătat glomeruloscleroză focală segmentară, aspect histopatologic nespecific, regăsit într-un mare număr de entităţi. 92% dintre bolnavi au depozite de complexe imune, sugerând că SN asociat infecţiei HIV

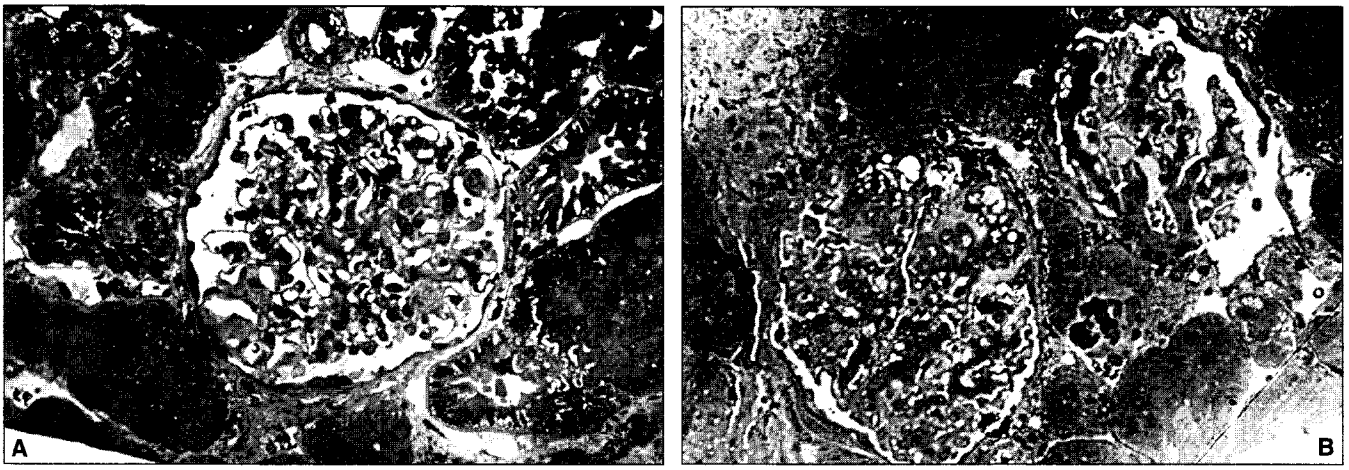


Fig. 12.4. **A şi B.** Glomerulonefrită membrano-proliferativă. Biopsie renală (aspect histologic). **A.** Sindrom nefrotic secundar după tratament cu săruri de aur într-un caz de artrită reumatoidă juvenilă la un băiat în vârstă de 15 ani. **B.** Sindrom nefrotic „impur" cu insuficienţă renală cronică la un bolnav în vârstă de 14 ani.

are o componentă autoimună importantă. Cazurile sunt însă refractare la tratamentul standard cu corticoizi, ceea ce nu este surprinzător, deoarece acest tablou histopatologic este caracteristic pentru SN corticorezistent.

Sindromul nefrotic din sifilisul congenital este o formă de manifestare precoce a acestei boli (deşi 2/3 dintre nou născuţi nu au semne clinice). Cele mai constante semne ale sifilisului congenital sunt periostita şi osteocondrita luetică, rinoreea persistentă, *pemfigus*-ul palmoplantar, asociate cu serologie pozitivă la copil şi mamă.

Sindromul nefrotic din glomerulonefrita membrano-proliferativă hipocomplementică. Este o formă distinctă de glomerulonefrită cronică. Foarte caracteristic este aspectul histologic obţinut prin PBR, nivelul persistent scăzut al complementului, corticorezistenţa şi evoluţia spre insuficienţă renală cronică. S-au raportat unele ameliorări după cure prelungite de prednison (3-9 ani), dar mortalitatea este de 50% în al 2-lea an de evoluţie. Din punct de vedere clinic, există semne de SN impur, constând din hematurie macro- sau microscopică în 68% dintre cazuri şi hipertensiune arterială în 25% dintre cazuri (fig. 12.4. – A şi B).

INFECŢIA TRACTULUI URINAR (ITU)*

Prin etiologia sa variată, caracterele structurale şi funcţionale ale aparatului reno-urinar, răspunsul diferit al organismului faţă de agresiunea microbiană şi multiplii factori favorizanţi ce pot fi incriminaţi, infecţia tractului urinar se manifestă proteiform: simptomatic sau asimptomatic, cu localizare în căile inferioare, superioare sau în întreg tractul urinar, cu evoluţie acută unică, recidivantă, persistentă sau cronică. Rezultatul invariabil al prezenţei prelungite a germenilor în tractul urinar este *deteriorarea ireversibilă a parenchimului renal.*

Se spune că infecţia urinară este boala cu cele mai multe erori de diagnostic, în plus şi în minus. La vârstele mici, prima infecţie urinară rămâne cel mai adesea nediagnosticată, suferinţa epuizându-se sub alt diagnostic. ITU ar putea fi definită ca boala inflamatorie de origine infecţioasă a căilor urinare şi a parenchimului renal, fiind a treia cauză de infecţie localizată la copil (după infecţiile respiratorii şi cele digestive).

Clasificarea ITU. Există multiple clasificări ale ITU în pediatrie, dar o clasificare practică, care ţine cont de istoria naturală şi care are şi importante consecinţe terapeutice le împarte în:

a) Prima infecţie urinară;
b) Infecţii urinare recurente:
   - bacteriurie nerezolvată;
   - bacteriurie persistentă;
   - reinfecţie.
c) Bacteriurie asimptomatică.

Prima infecţie urinară reprezintă episodul care a fost primul diagnosticat. Diagnosticul ITU la sugar este favorizat în mare măsură de coexistenţa unor malformaţii obstructive ale tractului urinar, ignorate sau asimptomatice până la acest episod „revelator".

Bacteriuria nerezolvată este, cel mai frecvent, consecinţa unui tratament inadecvat, a unor germeni rezistenţi sau a infecţiilor cu germeni multipli, care au susceptibilităţi diferite la antibiotice.

Bacteriuria persistentă sau reinfecţia este declarată în cazurile în care se constată pozitivarea uroculturilor, după o sterilizare documentată a acestora. Persistenţa bacteriuriei pledează pentru existenţa unei anomalii renourinare subiacente, care trebuie rapid identificată şi tratată, chirurgical de obicei.

Bacteriuria asimptomatică va fi tratată în paginile următoare.

Etiologie. Factorii determinanţi sunt germenii gram negativi, 60-90% fiind reprezentaţi de *E. coli*, care dispune

* în colaborare cu dr. Micaela Bădulescu

de o serie de antigene polizaharidice de suprafaţă, factori de penetranţă şi care are proprietăţi speciale de aderenţă la celulele uroepiteliale, la indivizii care dispun de antigen PI al grupelor sanguine. Adezivitatea variată a bacteriilor la uroteliu este un factor individual. Se vorbeşte de *aderenţa nespecifică* (care ţine de forţe hidrofobe şi/sau electrostatice) şi de *aderenţa specifică* – (dependenţa de receptorii de suprafaţă ai celulelor uroepiteliale şi de factori specifici fiecărei bacterii (fimbrii). Ascensiunea infecţiei este mai probabilă dacă există aderenţă specifică la celulele uroepiteliale. Bacteriile care produc infecţii simptomatice aderă mai mult de celulele uroepiteliale.

Serotipurile uropatogene de *E. coli* sunt: O1, O2, O4, O6, O7 şi O,75. Aceste serotipuri dispun de factori de virulenţă (proteine citolitice, proteine chelatoare de fier, polizaharide capsulare care atenuează activarea căii alternative a complementului). Aderenţa de uroepiteliu este favorizată de nişte structuri celulare de suprafaţă, numite pili sau fimbrii. Bacteriile care dispun de pili au abilitatea să se lege de receptori glicolipidici de pe uroepiteliul gazdei. Aceste tulpini de *E. coli* necesită tratament prelungit pentru sterilizare.

Alţi germeni gram negativi sunt *Klebsiella, Proteus, Aerobacter*. Infecţia cu *Candida* determină „piurie sterilă" (dacă nu se practică culturi pe medii speciale). Germenii gram pozitivi sunt rar întâlniţi. Infecţia tuberculoasă nu este citată drept cauză de piurie la copil. Dintre infecţiile virale, adenovirusul produce cistita acută hemoragică.

Factorii de susceptibilitate a gazdei contribuie la apariţia ITU şi aceştia ţin de vârstă, sex, factori genetici (receptori glicolipidici uroepiteliali), coexistenţa cu malformaţii ale tractului urinar, vezica neurogenă, *refluxul vezicoureteral,* imunitatea nativă, activitatea sexuală, factori iatrogeni (cateterizarea uretrei, sondă vezicală).

Patogenie. Infectarea rinichiului se face pe cale hematogenă în infecţia urinară la nou născut; la alte vârste, refluxul vezico-ureteral şi infecţia ascendentă constituie modalitatea cea mai frecventă de infectare a căilor urinare şi a parenchimului renal, putându-se vorbi de infecţie urinară joasă (posibilă numai la vârstele mari) şi infecţie urinară înaltă, pielonefrita acută. Consecinţa unor infecţii urinare necunoscute sau incomplet tratate este pielonefrita cronică, care evoluează invariabil spre insuficienţă renală cronică. Asocierea malformaţiilor urinare obstructive, prin secvenţa binecunoscută: stază urinară → infecţie → calculi renali explică consecinţele cvasiconstante ale acestor afecţiuni. În absenţa refluxului vezico-ureteral şi a malformaţiilor urinare cu stază, patogenia infecţiei urinare este mai puţin bine înţeleasă, dacă nu se acceptă existenţa unor factori favorizanţi de care dispune organismul sau germenele (aderenţa bacteriană de celulele uroepiteliale, secreţia de IgA).

Manifestări clinice. ITU se manifestă prin semne şi simptome variate, în cadrul aceleiaşi grupe de vârstă şi de la o vârstă la alta. Aceasta face ca diagnosticul clinic al primei infecţii urinare să fie greu de formulat, îndeosebi la vârste mici. La *nou născuţi şi sugarii mici*, cu imperfecţiunea lor imunitară şi arsenalul lor restrâns antitoxic şi de epurare, afecţiunea îmbracă tabloul clinic al unei boli infecţioase acute generale, cel mai adesea severă, prezentând unele sau toate dintre următoarele semne şi simptome:

1. Semne generale: aspect suferind, tegumente palide sau cianotice, uneori teroase; febră neregulată cu debut brusc, cu ascensiuni mari, în general de scurtă durată (ocazional poate fi mică sau lipseşte).
2. Fenomene gastro-intestinale: refuzul alimentaţiei (aproape constant), vărsături, diaree recidivantă, ileus paralitic.
3. Manifestări nervoase: meningism, convulsii, stare de letargie sau iritabilitate, hipotonie, tulburări de ritm respirator.
4. Manifestări de şoc endotoxinic: colaps, coagulare diseminată intravasculară.
5. Sindrom de deshidratare: prin pierderi (insensibile, digestive, renale) şi/sau lipsă de aport.
6. Icter.

Boala se poate prezenta ca o septicemie (cu care poate coexista), ca o *gastroenterită acută cu deshidratare severă*, ca o meningo-encefalită sau ca o boală febrilă acută, căreia cel mai adesea i se pune eticheta de infecţie respiratorie acută sau de sindrom febril prelungit. Netratată, în formele grave, boala poate avea un sfârşit letal în 1-2 săptămâni dar, în majoritatea cazurilor, infecţia tractului urinar îşi atenuează manifestările în 10-14 zile şi poate evolua mai silenţios în continuare. În această perioadă, caracteristică ar fi *distrofierea progresivă* a unui sugar corect îngrijit, fără dovezi de suferinţă în alte organe, mai ales pe seama unui apetit deficitar, însoţită adesea de paloare teroasă şi, uneori, de scaune „colitice" intermitente, vărsături cu program neregulat, etichetate eventual drept habituale. Sugarii sunt şi afebrili, sau pot prezenta intermitent scurte croşete febrile neexplicate.

Pe măsură ce sugarul avansează în vârstă, tabloul clinic al primei infecţii urinare acute îşi pierde din gravitate, menţinându-şi totuşi aspectul proteiform.

Se afirmă că semnele şi simptomele „de aparat" apar numai la bolnavii de vârste mai mari. Un observator atent le poate descoperi mult mai devreme. Dintre acestea, mirosul „ofensiv" (fetid şi/sau amoniacal) al urinii proaspete şi aspectul ei tulbure la emisiune (prin precipitarea fosfatului amorf într-o urină alcalinizată de germeni ce scindează ureea) pot apărea la toate vârstele; examinarea caracterului jetului urinar, fără de care examenul aparatului uro-genital este incomplet, poate depista obstrucţii pe tractul căilor urinare inferioare, întotdeauna asociate cu infecţii urinare.

O problemă dificilă este precizarea sediului procesului infecţios. Aceasta este adesea dificilă doar pe baza semnelor şi simptomelor prezentate de bolnav şi a examenelor

paraclinice curente. Există, totuşi, unele criterii clinice ce sugerează afectarea înaltă a tractului urinar (pielonefrita).

Dintre ***criteriile clinice***, menţionăm:

1. Prezenţa simptomelor de infecţie generalizată, la orice vârstă. Ele sunt aproape constant prezente în infecţiile urinare la nou-născuţi, când rinichiul este însămânţat pe cale hematogenă, în cadrul unei bacteriemii sau septicemii. La sugari, concomitenţa bacteriuriei cu febră, stare alterată, fenomene digestive şi/sau nervoase este foarte sugestivă pentru diagnosticul de pielonefrită. La preşcolari, vârsta la care majoritatea infecţiilor tractului urinar însoţesc malformaţii ale aparatului reno-urinar şi/sau refluxul vezico-ureteral, febra se regăseşte mai frecvent în cadrul bolii decât la copiii mai mari. S-a spus că febra din cursul infecţiilor este o puternică indicaţie că pacientul are reflux vezico-ureteral sau altă uropatie semnificativă (care se asociază de obicei cu infecţii în parenchimul renal). La copiii mai mari, în acelaşi context, se notează febra, frisonul, starea generală alterată.

2. Jetul urinar anormal sugerează malformaţii obstructive ale tractului urinar inferior, totdeauna asociate cu reflux bilateral sever şi pielonefrită.

3. Durerea locală, lombalgia, prezentă în pielonefrite la copiii mari, mai greu de definit la preşcolari.

4. Modificări ale ritmului micţiunilor: polakiurie (a nu se confunda cu frecvenţa urinară din cistite), nicturia evidenţiată uneori prin enurezis apărut după o perioadă de control al sfincterului vezical (prin pierderea capacităţii de concentrare a urinii).

5. Răspunsul mai slab la tratament, totdeauna prezent în pielonefrite.

Examene paraclinice. Chiar în prezenţa unei simptomatologii sugestive, diagnosticul trebuie confirmat bacteriologic. Există mai multe metode ce pot demonstra bacteriuria, cu coeficiente mici, variabile, de eroare. Cea mai importantă rămâne *urocultura cantitativă*, test diagnostic şi ghid în conduita terapeutică. Metoda cea mai folosită pentru obţinerea eşantionului de urină este recoltarea sterilă din mijlocul jetului urinar. Este aplicabilă şi la sugar şi copiii cooperanţi. Se face toaleta riguroasă a organelor genitale externe, dezinfecţie ulterioară şi limpezire cu apă sterilă şi uscare cu compresă sterilă. Dacă în jumătate de oră de la dezinfecţie copilul nu a urinat, toaleta se repetă. Se recoltează din mijlocul jetului urina şi se însămânţează în jumătate de oră, sau se păstrează la frigider la +4^{0}C. (Eşantionul de urină se poate menţine 24 ore în frigider). Rezultate fals negative se pot obţine din urini prea diluate, prea acide, prin contactul urinii emise cu dezinfectantul aplicat, prin tehnici defectuoase de laborator sau infecţii cu agenţi virali (de exemplu cu adenovirus). Rezultatele fals pozitive sunt mai frecvente şi rezultă din urini suprainfectate prin toaletă defectuoasă sau însămânţare tardivă. Fidelitatea acestei tehnici este de 85-90% pentru un rezultat pozitiv şi de 95% pentru două rezultate pozitive consecutive. Tehnica de recoltare prin puncţie suprapubiană, necesară la nou-născuţi, uşor aplicabilă la sugari, folosită de unii şi în programe de depistare în masă, necesită cunoaşterea orei ultimei micţiuni (se efectuează la 1-1,5 ore de la ultima micţiune). Colectarea urinii în pungi sterile de plastic, aplicate după prealabila dezinfecţie locală, este o metodă cu coeficient descurajant de eroare şi este de evitat.

Interpretare: În 1956, Kass introduce în practică urocultura cantitativă şi termenul de *bacteriurie semnificativă*, dat de numărătoarea de 10^5 colonii de germeni pe ml. Numărători între 10^4 şi 10^5 se consideră că reprezintă cazuri dubioase şi necesită repetarea probelor, iar valori sub 10^4 sunt date de suprainfecţii. Ulterior, prin anii '70, s-a găsit că *infecţiile persistente şi cronice pot avea un număr redus de germeni* şi, deci, numărători de 10^3 sau numai estimări calitative pot induce deciderea unui tratament antiinfecţios. Rezultă că o bacteriurie semnificativă (10^5), în condiţii de recoltare corectă, reprezintă cu certitudine infecţie, că valori inferioare acesteia nu pot s-o excludă într-un context de date clinice şi paraclinice sugestive şi absenţa unei bacteriurii semnificative, în sensul clasic al cuvântului, nu exclude diagnosticul şi începerea tratamentului. Se apreciază că, în cazurile neclare, sunt necesare 2 uroculturi pozitive pentru acelaşi germen, de acelaşi tip, când recoltarea se face din mijlocul jetului urinar, iar când eşantionul se obţine prin aspirarea din vezica urinară, se admite în general că o numărătoare de 200 germeni/ml este sugestivă pentru diagnostic. Unele forme de infecţii urinare, de obicei cronice, înalte, pot descărca germenii intermitent sau prezintă uroculturi sterile perioade mai lungi de timp (infecţii urinare „urologice", cu obstrucţii unilaterale înalte). În astfel de cazuri, urocultura negativă nu poate exclude boala, în context clinic şi/sau radiologic evident.

Examinarea directă a urinii proaspete, necolorate sau a sedimentului urinar necentrifugat, poate evidenţia bacterii, ceea ce se corelează bine cu bacteriuriile cantitative. Absenţa bacteriilor sau prezenţa a mai puţin de 10 germeni pe câmpul microscopic echivalează cu o bacteriurie cantitativă de sub 10^3: 15-20 sau mai multe bacterii corespund unei uroculturi de 10^5 colonii/ml.

Examenul de urină aduce elemente folositoare diagnosticului. Aspectul ei poate fi clar sau tulbure la emisiune, uneori hematuric (în unele cistite). PH-ul urinii poate fi mai puţin acid sau alcalin (prin acţiunea bacteriilor urinare sau în pielonefrita cronică). *Proteinuria* poate lipsi; când există, este discretă, notată ca „urme slabe"; se găseşte mai frecvent în infecţiile înalte, fără a fi patognomonică.

Sedimentul urinar este variabil. Sloganul piurie + bacteriurie = infecţie nu mai are greutatea pe care o avea în trecut. Poate lipsi la vârste mici, în primele 2-3 zile ale unei pielonefrite acute şi în formele persistente sau recurente (în 50% dintre cazuri, când descărcarea de leucocite este de regulă intermitentă). Piuria *per se* nu

este suficientă pentru diagnosticul de infecţie a tractului urinar, ea reprezentând inflamaţia şi nu infecţia şi survenind şi în alte stări ca: deshidratarea severă, traumatism, febră, inflamaţie chimică etc. Atunci când există, reprezintă un adjuvant al diagnosticului şi trebuie apreciată cantitativ, prin numărătoare minutată cu testul Addis (normal sub 1.500 leucocite/minut; peste 10.000 leucocite/minut = piurie certă) sau prin numărătoare pe mm^3 (testul Stansfeld Webb pozitiv, când se găsesc peste 10 leucocite/mm^3). Sursa de eroare în aprecierea leucocituriei poate fi prezenţa secreţiilor vaginale, care trebuie evitate prin toaleta locală riguroasă. *Cilindrii leucocitari* sunt puternic sugestivi de infecţie intrarenală. Leucocitele grupate şi cele alterate sugerează piurie, nefiind patognomonice. *Hematuria* nu este nici ea patognomonică; poate exista macroscopic şi trecător, însoţind debutul unei cistite; hematuria microscopică nu este frecventă, identificându-se mai ales în infecţiile urinare ce însoţesc malformaţii obstructive ale tractului urinar. Examenul sedimentului urinar trebuie efectuat pe urina proaspătă de dimineaţă.

Precizăm mai jos câteva criterii clinice şi paraclinice de pielonefrită acută, unele dintre ele stabilite în ultimii ani:

1. Capacitate de concentrare a urinei scăzută < 814 mOsm/l (posibil reversibilă).
2. *Clearance*-ul creatininei serice scăzut (posibil reversibil).
3. Retenţie azotată (posibil reversibilă).
4. Pierdere renală de sodiu (posibil reversibilă).
5. Proteina C reactivă cu nivele serice semnificative şi constant crescute, până la valori între 10-200 mg/ml.
6. VSH cu valori semnificativ crescute (> 22 mm/oră).
7. Leucocitoză cu neutrofilie şi deviere la stânga a formulei leucocitare, anemie intrainfecţioasă.
8. Urocultură cu bacteriurie semnificativă, > 10^5.
9. Febră.

Examenele paraclinice ale aparatului urinar sunt reprezentate de urografia excretorie, cistografie micţională, ca şi de celelalte metode imagistice – ultraasonografia, scintigrama izotopică. CT va fi recomandată în toate situaţiile clinice în care se suspectează malformaţii obstructive ale aparatului urinar, reflux vezico-ureteral primar sau secundar, calculi pielo-caliceali.

Frecvenţa şi secvenţa în care se recurge la acestea variază mult cu experienţa medicului. În cursul infecţiei acute febrile, ecografia renală poate exclude hidronefroza sau un abces perirenal (fig. 12.5.); se mai recomandă atunci când răspunsul terapeutic nu este prompt, iar evoluţia pare gravă (toxică) şi când valorile serice ale creatininei rămân ridicate.

După 3 săptămâni de la sterilizarea urinii, se recomandă cistografie micţională tuturor băieţilor sau fetiţelor mai mici de 5 ani la primul episod de infecţie urinară, pentru excluderea refluxului vezico-ureteral. Pentru fetiţele mai mari de 5 ani, această investigaţie va fi practicată abia cu ocazia celui de-al doilea episod de ITU. Dacă există reflux vezico-ureteral semnificativ, se recomandă urografie excretorie. Orice infecţie urinară recurentă obligă la investigaţie urologică.

Unul dintre modurile de manifestare a bolii este *bacteriuria semnificativă asimptomatică*, prilej de multe controverse şi studii asupra etiopatogeniei şi sancţiunii sale terapeutice. Termenul se referă la descoperirea, la indivizi aparent sănătoşi, fără istoric de infecţie urinară, a unei bacteriurii semnificative, cu ocazia depistării în masă. În populaţia infantilă, ea a fost găsită la toate vârstele, începând cu cea de nou-născut, atât la băieţi cât şi la fete, în poporţie de 1 până la 5%. Bacteriuria la sugar este mai frecventă faţă de alte vârste, deoarece expunerea la germeni de origine fecală este mai mare în primul an, când sugarul este în scutece. În trecut nu se cunoşteau

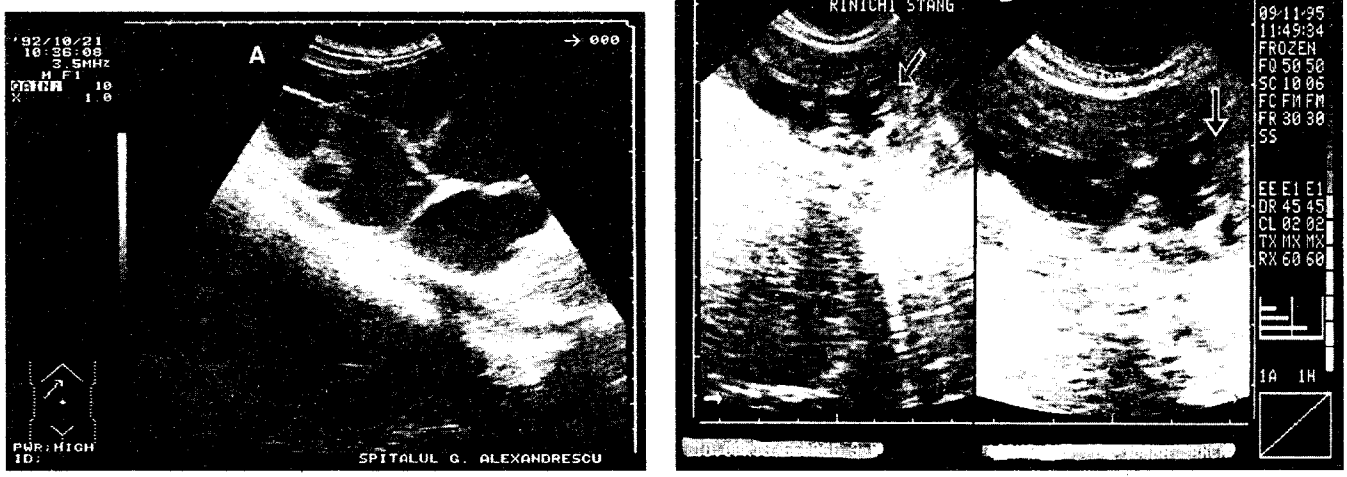


Fig. 12.5. Ecografie renală. **A.** Hidronefroză gigantă dreaptă, la un copil de sex masculin în vârstă de 4 ani, cu infecţii urinare recurente şi masă abdominală palpabilă în flancul drept. **B.** Dilatare pielocaliceală (confirmată urografic) într-un caz de infecţie urinară persistentă, la un prematur de sex masculin în vârstă de 3 luni.

mecanismele care determinau lipsa simptomelor în astfel de cazuri. Actualmente există dovezi care atestă că germenii patogeni găsiţi în urinile copiilor bacteriurici asimptomatici diferă de cei identificaţi la bolnavii simptomatici, că tulpinile de *E. coli* de la copiii asimptomatici sunt mai sensibile la efectul bactericid al serului, că ele prezintă o aderenţă mai scăzută la celulele epiteliale ale vezicii urinare decât cele izolate de la simptomatici. S-a demonstrat că serotipurile „D" ale *E. coli,* comune în infecţia urinară (1, 2, 4, 6 , 7, 18, 75) se găseau mult mai frecvent la simptomatici decât la asimptomatici (în 79,8% dintre pielonefrite, în 55,7% dintre cistite şi numai în 31,3% din bacteriuriile asimptomatice). S-a arătat, de asemenea, că aglutinarea spontană a germenilor din urină se produce mult mai frecvent la asimptomatici decât la simptomatici (în 45% dintre bacteriuriile asimptomatice şi numai în 6% dintre cistite şi 1,7% dintre pielonefrite). Se consideră că tulpinile din bacteriuria asimptomatică ar avea membrana celulară alterată. Aşadar, ar exista diferenţe în interrelaţia gazdă-germene, ce pot influenţa evoluţia naturală de lungă durată. Se crede că tratarea bacteriuriilor asimptomatice poate tulbura toleranţa subiecţilor pentru *E. coli* infectant şi poate predispune către infecţia simptomatică.

Evoluţia naturală a infecţiilor urinare asimptomatice la copii este următoarea:

1. La 36% dintre fetele de 4-12 ani cu bacteriurie, urinile se sterilizează spontan în interval de un an de la începutul studiului.

2. Persistenţa bacteriuriei asimptomatice este mai frecventă la copiii cu reflux. (Depistarea persistenţei ar fi o dovadă indirectă neinvazivă a prezenţei refluxului). Primii 4 ani de urmărire fără tratament nu au depistat alterări renale la copiii asimptomatici studiaţi.

Complicaţiile ITU

1. Recurenţa infecţiilor tractului urinar este un fapt obişnuit şi este definită ca recidivă de bacteriurie şi eventual piurie, cu sau fără simptome, apărută după sterilizarea urinii, la o săptămână de la sistarea tratamentului. Se poate produce în 25-50% dintre cazuri, cu o incidenţă maximă în primele 6 luni şi cu cel puţin o recădere în primii 3 ani. Este semnificativ mai frecventă în infecţiile cu alţi germeni decât *E. coli.* 80% dintre recurenţe, în cazurile necomplicate, sunt cauzate de alţi germeni decât cei ce au produs infecţia precedentă. Riscul recurenţelor creşte cu numărul lor şi invers proporţional cu timpul scurs de la infecţia anterioară; este mai mare la sexul feminin, care are perioade de risc crescut de recurenţă la pubertate şi o dată cu prima sarcină. S-au citat cazuri de fete care au avut o singură infecţie urinară la vârsta de sugar şi nu au prezentat nici o recidivă până la momentul uneia dintre aceste perioade de risc.

Se estimează că recurenţa nu este legată de prezenţa sau absenţa anomaliilor radiologice (poate apărea la indemni), nu este dependentă de vârstă, de simptomatologie şi durata infecţiei iniţiale, de durata terapiei. Mărimea reziduului vezical este în directă relaţie cu frecvenţa recurenţelor. *Refluxul vezico-ureteral sever ar fi un important factor de risc pentru recurenţe;* sunt autori care neagă acest lucru, considerând că refluxul precipită doar alterarea rinichiului pielonefritic. S-a demonstrat că rezolvarea chirurgicală nu exclude recurenţele; există însă observaţii care atestă că recurenţele survenite după corecţie nu mai afectează parenchimul renal.

Infecţiile urinare persistente însoţesc adesea malformaţii ale tractului urinar sau nu au vreo cauză evidentă şi, în acest ultim caz, ar putea fi luat în discuţie conceptul persistenţei protoplaştilor sau formelor „L" sau chiar nerespectarea indicaţiilor terapeutice. Simptomatologia este variabilă, dar este un lucru stabilit că, cu cât infecţia este mai veche, cu atât simptomele sunt mai atenuate, aşa încât numai corecta supraveghere a pacienţilor poate contrazice falsa idee de vindecare. Germenii identificaţi în uroculturi sunt cel mai adesea aceiaşi, deşi pot varia în timp.

Pielonefrita cronică este stadiul final al infecţiei urinare cronice înalte netratate sau tratate fără succes.

Factorii de risc în apariţia pielonefritei cronice sunt reprezentaţi de:

a. vârsta mică – rinichiul în dezvoltare este mai susceptibil pentru cicatrizarea retractilă, cu diminuarea parenchimului renal;
b. agentul patogen (infecţiile urinare cronice cu *Klebsiella* dau o proporţie crescută de pielonefrite cronice);
c. refluxul vezico-ureteral sever şi, mai ales, refluxul intrarenal.

2. Cicatricile renale. Înainte de utilizarea pe scară largă a antibioticelor cu spectru larg în tratamentul ITU, cicatricile renale permanente erau frecvent întâlnite la copilul care suferise de pielonefrită. Este clar că ele sunt mai frecvente la copil decât la adult şi că refluxul vezico-ureteral singur, necomplicat cu ITU, nu este responsabil de apariţia acestor leziuni renale definitive. Infecţia urinară stimulează răspunsul imun celular şi umoral. Agregarea granulocitelor produce ocluzii vasculare şi ischemie, cu creşterea secreţiei de renină. Se eliberează enzime, superoxid-dismutaza şi radicali liberi de oxigen, care s-ar afla la originea afectării renale tubulare. Aceste cicatrici renale sunt mai probabile dacă primul episod de infecţie urinară a survenit la nou născut sau înaintea vârstei de 5 ani. Deşi vârstele mai mari au risc mai mic de a face această complicaţie, până la pubertate pot fi identificate asemenea leziuni, mai ales dacă există bacteriurie persistentă sau recurentă precum şi asocierea cu refluxul vezico-ureteral. Scintigrafia renală cu DMSA (^{99m}TC acid dimercaptosuccinic) este specifică atât pentru identificarea acestor cicatrici la copil, cât şi pentru aprecierea funcţiei renale. Se evidenţiază arii de scădere a captării radiofarmaceutice la pacienţii cu un episod de

pielonefrită acută în evoluţie. Defectele scintigrafice se datoresc zonelor de ischemie corticală, care apar prin mecanismul descris mai sus.

3. Hipertensiunea arterială este cea mai neplăcută consecinţă a acestor cicatrici renale definitive, apărute după pielonefrită la copil. Incidenţa hipertensiunii pielonefritigene (1-11%) este dificil de explicat. Se vorbeşte despre implicarea mecanismului renină/angiotensină în geneza acestei complicaţii, deşi nu s-a demonstrat nici o relaţie lineară între valoarea tensiunii arteriale, întinderea cicatricii renale, valorile ureei şi creatininei. Se pare, totuşi, că prevalenţa hipertensiunii asociate nefropatiei pielonefritice este independentă de severitatea cicatricilor renale.

Prognostic

Prognosticul infecţiilor acute ale tractului urinar este bun, cu foarte rare excepţii; cel al bacteriuriei asimptomatice este de asemenea bun, cu condiţia ca bolnavul să nu aibă risc renal; infecţiile urinare persistente şi recurente fără malformaţii obstructive şi/sau reflux au prognostic bun; nu se cunosc cazuri de insuficienţă renală decelabilă în copilărie la bolnavii din astfel de loturi şi există date că recurenţele de infecţie a tractului inferior la adulţi au, de asemenea, un prognostic bun. Infecţiile urinare ce însoţesc malformaţiile obstructive şi refluxul vezico-ureteral au un prognostic rezervat, dependent de posibilităţile corectării chirurgicale şi ale tratamentului antiinfecţios de a preveni sau întârzia instalarea pielonefritei cronice. Prognosticul acesteia din urmă depinde de întinderea zonei cicatriceale. Forma bilaterală are prognostic sumbru, necesitând transplant renal în câţiva ani de la debut. Pielonefrita cronică este cea mai frecventă cauză de insuficienţă renală cronică la copil.

Tratamentul ITU

Principii fundamentale: stabilirea corectă a diagnosticului; stabilirea sediului ITU (înaltă, joasă); stabilirea etiologiei şi a sensibilităţii *in vitro* a germenelui.

Medicamentele antiinfecţioase folosite sunt antibioticele „generale", care realizează concentraţii mari în sânge şi parenchimul renal, precum şi chimioterapicele urinare, cu concentrare urinară ridicată.

Alegerea medicaţiei ţine cont de agentul etiologic şi sensibilitatea teoretică a acestuia la antibiotice, toxicitate, preţ, vârsta copilului (tabel 12.3.).

Indicaţiile generale în alegerea medicaţiei antiinfecţioase:

- antibioticele generale sunt indicate în ITU din septicemii, pielonefrita acută, puseele acute ale pielonefritei cronice;

Tabel 12.3. Antibiotice şi chimioterapice în tratamentul ITU la copil

Nr. crt.	Clasa de substanţe	Antibiotice (DCI)	Spectru de acţiune antimicrobian	Doza/kg/zi		Observaţii
				Oral	Parenteral	
1	2	3	4	5	6	7
1.	Antibiotice β-lactaminice Grupa aminopeniciline	Ampicilina	*E.Coli, Proteus mirabilis, Shigella, Salmonella*	100-150 mg	100-400 mg i.v., i.m	Exantem morbiliform în mononucleoza infecţioasă. Alergie încrucişată cu penicilina
		Amoxicilina	*idem*	50-100 mg	60-400 mg, i.v, i.m	idem
		Bacampicilina	*idem*	50-75 mg		Ester de ampicilină cu absorbţie orală superioară
2.	Grupa carboxipeniciline	Carbenicilina	*E. Coli, Citrobacter, Proteus, Providencia, Salmonella Infecţii nozocomiale*		100-400 mg i.v, i.m	Flebită, durere locală la locul administrării
		Ticarcilina	*Idem + Bacilus fragilis, unele tipuri de Pseudomonas*		160-240 (800) mg i.v, i.m.	
3.	Grupa acilamino peniciline	Mezlocilin Azlocilin Piperacilin	*E. Coli, Citrobacter, Proteus, Providencia, Pseudomonas, S. faecalis, B. fragilis, Enterococ*		120-300 mg i.v. 120-240 mg i.v.	

Tabel 12.3. Antibiotice şi chimioterapice în tratamentul ITU la copil (continuare)

Nr. crt.	Clasa de substanţe	Antibiotice (DCI)	Spectru de acţiune antimicrobian	Doza/kg/zi		Observaţii
				Oral	Parenteral	
1	2	3	4	5	6	7
4.	Grupa Cefalosporine Generaţia a II-a	Cefuroxim (Zinacef) Cefotiam (Spitzef) Cefoxitin	*E.Coli, Klebsiella, Proteus mirabilis*		75-150 mg 50-100 mg i.v.	Alergie (urticarie) Tromboflebită Creştere tranzitorie a TGO, TGP
	Generaţia a III-a	Ceftriaxon (Rocephine) Cefotaxim (Claforan) Moxalactam Cefoperazon Ceftazidin	*E.Coli, Citrobacter, Enterobacter, Proteus, Providencia, Klebsiella*		20-80 mg i.v. doză unică	Neutropenie Trombocitopenie Hepatită Preţ foarte ridicat
5.	Grupa monobactam	Aztreonam (Azuctam)	*E.Coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus mirabilis şi vulgaris, Citrobacter, Pseudomonas*		sub 2 ani: 30 mg/kg la 6-8 ore; peste 2 ani: 50 mg/kg la 6-8 ore i.v.	Eozinofilie. Anemie. Trombocitopenie. Neutropenie. Prelungirea timpului de protrombină. Se asociază cu aminoglicozide.
6.	Antibiotice aminoglicozidice	Gentamicina Tobramicina Amikacina (de rezervă) Kanamicina	*Acinetobacter, Citrobacter, E. coli, Enterobacter, Klebsiella, Proteus Pseudomonas aeruginosa*		2-5 mg/kg 2,25-4,2 mg/kg la nou născut 3-5 mg/kg 15 mg/kg i.v., i.m.	Afectarea nervului acustico-vestibular. Toxic renal. Alergie (urticarie, exantem, anafilaxie). Nu se asociază cu otosau nefrotoxice. Aţiune sinergică cu β-lactaminele
7.	Antagonişti ai acidului folic Grupa Cotrimoxazol	Cotrimoxazol (TMP+Sulfametoxazol)	*Citrobacter, E. coli, Proteus, Providencia*	8 mg/kg TMP 40 mg/kg SMT Profilactic: 2 mg/kg TMP		Enterobacteriaceele sunt rezistente. C.I.. în anemie megaloblastică, trombocitopenie, granulocitopenie
8.	Grupa Cloramfenicol	Cloramfenicol	*Citrobacter, E. coli*	40-60 mg/kg	40-60 mg/kg i.v., i.m.	Foarte rar anemie aplastică (1/5000) fără legătură cu doza. Anemie reversibilă. Sindrom Gray la nou-născut
9.	Antibiotice peptidice	Colistin	*Citrobacter, E.coli, Enterobacter, Klebsiella, Pseudomonas*		50-75.000/UI i.v., i.m. 1 mg = 10.000 UI	Neurotoxicitate. Nefrotoxicitate. Alergie. Cresc toxicitatea aminoglicozidelor
10.	Nitrofuran	Nitrofurantoin	*E. coli, Enterobacter*	5 mg/kg/ max. 10 zile		Se evită la sugar. Vărsături, ataxie, alergie, anemie, leucopenie
11.	Blocanţi ai girazei Grupa veche: Acidul nalidixic	Acid nalidixic (Negram)	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*	50 mg/kg		Vărsături, diaree, alergie, fotodermatoze, convulsii, depresie respiratorie, hipertensiune intracraniană, neutropenie, anemie
	Grupa nouă: Fluorochinolone	Ciprofloxacin (Ciproxin) Enoxacin (Gyramid)	*Enterobacteriaceae, Pseudomonas E. coli, Proteus Enterobacter, Citrobacter, Klebsiella*	6-30 mg/kg 5-10 zile		Alergie. Convulsii (în interacţiune cu teofilina)

- chimioterapicele „urinare" se folosesc în formele uşoare cu localizare joasă sau pentru profilaxia recidivelor.

Asocieri medicamentoase posibile:
- antibiotice generale + chimioterapice urinare în terapie iniţială.

Durata tratamentului:
- tratamentul de atac: 10-14 zile, până la 21 zile;
- profilaxia recidivelor: 3-6 luni.

Administrarea medicaţiei se poate face i.v., i.m., p.o.

Controlul eficacităţii terapeutice în cursul tratamentului se face prin uroculturi de control la 48-72 ore, la sfârşitul tratamentului şi la 15-30 zile, în cursul tratamentului de întreţinere.

Măsuri terapeutice secundare:
- asigurarea unei diureze abundente seara;
- acidifierea urinilor alcaline cu vitamina C p.o., 1-2 g/zi.

Tratamentul de atac. În formele grave de pielonefrită acută se asociază antibiotice generale cu chimioterapice urinare. Agentul antimicrobian este ales în funcţie de sensibilitatea teoretică a germenelui cauzal, înainte de antibiogramă.

E. coli este sensibilă la Ampicilină, Colistin, Kanamicină, Nitrofurantoin, Cotrimoxazol (Biseptol), Cefalosporine de generaţia a III-a.

Klebsiella este sensibilă la Colimicină, Negram, Nitrofurantoin, Ciprofloxacină, Norfloxacină.

Bacilul piocianic este sensibil la Carbenicilină (i.v.), Gentamicină, Cefalosporine de gen. a III-a.

Stafilococul este sensibil la Oxacilină, Cefalosporine, Gentamicină.

Enterococul este sensibil la Gentamicină, Cefalosporine, Eritromicină.

Tratamentul de atac durează 10-14 zile la primul puseu pentru infecţiile joase şi 14-21 zile pentru infecţiile înalte. În pielonefrita cronică şi ITU obstructive cronice, tratamentul durează până la sterilizarea urinei sau dacă sterilizarea nu se obţine, până la ameliorare.

Tratamentul de consolidare are ca scop întreţinerea remisiunii şi profilaxia recidivelor.

Indicaţia chimioprofilaxiei recidivelor:
- reinfecţii urinare frecvente (mai mult de 3 pusee pe an);
- reflux vezico-ureteral;
- malformaţii obstructive;
- examinări urologice la cei cu ITU recidivante sau cronice.

Tratamentul de consolidare se face cu chimioterapice care modifică cel mai puţin flora intestinală şi la care rezistenţa germenilor se instalează greu. În practică, se face monoterapie sau terapie combinată: se administrează câte 10 zile, prin rotaţie.

Chimioterapicele urinare. Cele mai utilizate sunt biseptol, nitrofurantoin, acid nalidixic, utilizate alternativ, în doze minime active (1/4-1/2 din doza de atac).

Durata de administrare:
- 3-6 luni în ITU recidivante, neobstructive sau în puseul de pielonefrită acută;
- 6-12 luni sau până în momentul rezolvării chirurgicale în: pielonefrita cronică, ITU obstructive;
- toată viaţa în malformaţiile neoperabile.

Controlul se face prin examene de urină şi uroculturi efectuate trimestrial. Foarte controversată este tratarea bacteriuriei asimptomatice la fetiţele de vârstă şcolară. Tratarea lor duce la scăderea uroculturilor pozitive, însă nesemnificativ în comparaţie cu grupul netratat cu chimioterapice. Pielonefrita cronică apare rar, cu sau fără tratament. Chimioterapia acestor cazuri nu pare necesară.

Tratamentul bacteriuriei asimptomatice, care este de obicei o descoperire întâmplătoare, este foarte controversat în literatură. Anamneza atentă descoperă unele semne de infecţie urinară joasă, dar cazurile studiate extensiv cu pielografie i.v. şi cistografie micţională au, în peste 50% din populaţia astfel studiată, structură şi funcţie renală normală. Speciile bacteriene responsabile de bacteriuria asimptomatică sunt sigur mai puţin virulente şi chiar s-a postulat că aceste specii mai puţin virulente exercită un efect protector împotriva unor infecţii cu germeni virulenţi. Majoritatea autorilor opinează pentru abţinerea de la tratament chimioterapic în bacteriuria asimptomatică şi urmărirea periodică a pacientei.

Dispensarizarea. Datorită recidivelor posibile, ITU se dispensarizează după primul puseu. Este obligatorie dispensarizarea ITU recidivante sau cronice. Durata dispensarizării:
- ITU recidivante neobstructive: 3-6 luni;
- pielonefrita acută: 3-6 luni;
- ITU obstructive recidivante: 6-12 luni sau până la rezolvarea chirurgicală;
- pielonefrita cronică: toată viaţa.

REFLUXUL VEZICO-URETERAL (RVU)

Refluxul vezico-ureteral (RVU), cea mai frecventă uropatie malformativă a copilului, se evidenţiază în majoritatea cazurilor printr-o infecţie urinară, prin examen ecografic sistematic şi, mai rar, prin insuficienţă renală cronică (tardiv), consecinţă a nefropatiei de reflux.

Joncţiunea uretero-vezicală se formează în săptămâna a şaptea de viaţă intrauterină, prin apariţia trigonului vezical şi a mugurelui ureteral, al cărui orificiu migrează progresiv în direcţie craniolaterală. Ureterul terminal are o direcţie oblică în jos şi către posterior. El traversează muşchiul vezical prin teaca Waldeyer pe o lungime de 8 mm, apoi prezintă un traiect vezical submucos cu lungime de 7 mm şi se termină la nivelul orificiului ureteral din vezică. Joncţiunea uretero-vezicală are o arhitectură complexă, fin elaborată, fiind alcătuită din patru elemente anatomice distincte (ureterul terminal, teaca periureterală Waldeyer, orificul de traversare a

peretelui vezical şi trigonul vezical), unite într-un mod intim pentru a forma o veritabilă *unitate funcţională*. Organizarea anatomică a acestor elemente diferite ale joncţiunii uretero-vezicale asigură funcţia de împiedicare a apariţiei refluxului vezico-ureteral. Refluxul este împiedicat *în mod pasiv* prin existenţa unui lung traiect al ureterului în peretele vezical, care explică ocluzia posibilă a acestuia în timpul creşterii presiunii intravezicale, mecanism esenţial în faza micţională. În faza de umplere a vezicii, întinderea progresivă a fibrelor trigonale şi longitudinale ale ureterului ocluzionează lumenul acestuia. Refluxul este prevenit şi prin *mecanisme active*, prin „tragerea" în jos a orificiului ureteral în faza micţională, ceea ce realizează o alungire a traiectului submucos şi intramural al ureterului. În plus, contracţia trigonală micţională permite ocluzia ureterului terminal prin reducerea lumenului. Peristaltismul fiziologic al porţiunii inferioare a ureterului este de asemenea activ antireflux.

Se poate afirma că regiunea uretero-vezicală formează o unitate embriologică, anatomică şi funcţională foarte complexă.

Incidenţa globală a RVU este estimată la 0,6-1% dintre copii. RVU este mult mai frecvent la fete, sex ratio = 8: 1.

Termenul de **nefropatie de reflux** a fost introdus în 1973, pentru a descrie cicatricile renale uni- sau bilaterale, consecutive ITU asociat cu RVU. Iniţial, se credea că RVU poate determina afectare renală chiar în absenţa infecţiei urinare, prin presiunea exercitată în aval de reflux, efect cunoscut sub numele de „efectul ciocanului de apă". Aceasta făcea ca tratamentul chirurgical al RVU să fie recomandat cât mai precoce. Azi este dovedit că RVU steril, în absenţa ITU, nu poate determina afectare renală; aceasta apare numai dacă se conjugă ITU şi RVU. Infecţiile urinare recurente şi nu refluxul reprezintă cel mai important factor patogenic pentru cicatricile renale dobândite, deci cele care ar putea fi prevenite prin tratament adecvat.

Clinica. Forma comună de prezentare clinică a RVU este infecţia urinară. Dintre copiii care au infecţie urinară, 30-50% au şi RVU asociat şi aproximativ 30% dintre aceştia au leziuni renale. Sugarul prezintă de obicei simptomatologie „zgomotoasă", de infecţie bacteriană, cu febră ridicată şi adesea convulsii. Alteori, simptomatologia clinică şi evoluţia sunt înşelătoare, de aceea orice sugar care prezintă stagnarea curbei ponderale, diminuarea apetitului ş.a. trebuie investigat pentru infecţie urinară, în mod sistematic.

Diagnosticul este mai uşor de precizat la copilul mare, în faţa unui tablou clinic de „cistită febrilă". Alte circumstanţe în care diagnosticul de RVU poate fi precizat constau în efectuarea cistografiei micţionale la copiii cărora li s-au depistat prenatal, prin examinare ecografică, dilatări pielocaliceale; chiar în afara oricărei simptomatologii actuale (RVU este depistat la cca 40% dintre aceştia), se recomandă efectuarea cistografiei la copiii cu antecedente familiale de RVU sau litiază urinară. RVU descoperit antenatal este mai sever la băieţi; *se descrie rezoluţia spontană a acestuia în cca 60% dintre cazuri!* Manifestările clinice ale RVU cuprind uneori hipertensiune arterială, proteinurie şi chiar insuficienţă renală poliuropolidipsică (nefropatie de reflux).

RVU poate fi primitiv (congenital) sau secundar (dobândit). RVU primitiv se datoreşte unei anomalii congenitale a joncţiunii vezico-ureterale (deplasarea orificiului vezical al ureterului, traiect intramural scurt ş.a). RVU secundar se datoreşte unei anomalii dobândite a joncţiunii vezico-ureterale: defect de evacuare vezicală (prin obstacol anatomic sau funcţional), hipertensiune vezicală în afara oricărui obstacol, infecţie urinară, reflux postchirurgical.

Evoluţie. RVU poate avea rezoluţie spontană. La sugar, traiectul intravezical al ureterului este adesea scurt (5 mm), explicând frecvenţa refluxului la această vârstă. Creşterea se însoţeşte de maturarea progresivă a joncţiunii uretero-vezicale, responsabilă de alungirea spontană a traiectului submucos al ureterului, cu dispariţia spontană a RVU. Dispariţia spontană a RVU poate surveni în 80% dintre cazuri dacă ureterele sunt de dimensiuni normale şi în numai 40% dintre cazuri dacă ele sunt dilatate. Profilaxia cu antibiotice a infecţiei urinare are rol important în evoluţia RVU. Un studiu multicentric asupra RVU, efectuat pe o perioadă de 5 ani, arată dispariţia spontană a acestuia în 82% dintre cazuri în cazul RVU de gradul I, 80% în RVU gradul II, 45% în RVU gradul III şi 15% în RVU gradul IV. Existenţa urgenţei micţionale, a imaturităţii vezicale sau a disfuncţiei sfincterului vezical reduce la jumătate şansele de dispariţie a refluxului. Factori de prognostic favorabil pentru dispariţia spontană a RVU sunt: gradul redus al refluxului, unilateralitatea refluxului (stâng, mai favorabil), ameliorarea gradului refluxului la cea de-a doua examinare cistografică, absenţa semnelor clinice evocatoare pentru imaturitate sau disfuncţie vezico-sfincteriană.

Explorarea paraclinică a RVU se face radiologic, prin cistografie micţională, în funcţie de care sunt descrise 5 grade (de stadializare) ale refluxului: gradul I – reflux în ureterul pelvin, gradul II – reflux ureterocaliceal fără dilatare, gradul III – reflux cu dilatare moderată a ureterului, gradul IV – dilatare globală pielocaliceală, dar cu papile renale păstrate, gradul V – reflux cu dilatare importantă a ureterului, ureter sinuos, calice dilatate cu reflux intrarenal (fig. 12.6.).

Cistografia izotopică aduce informaţii asemănătoare, uneori complementare faţă de pielografia iv. Scintigrafia renală poate completa investigaţia paraclinică pentru a evidenţia eventualele cicatrici renale (35% dintre copiii cu RVU au aceste cicatrici, dacă au prezentat şi ITU). Leziunile renale sunt mai probabile dacă refluxul este de gradul III-IV.

Tratament. *Tratamentul medical* al RVU se bazează în principal pe profilaxia cu antibiotice a infecţiei urinare.

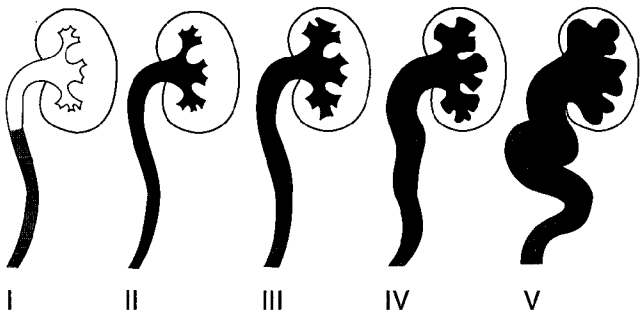


Fig. 12.6. Clasificarea internaţională a refluxului vezico-ureteral, după *International Reflux Study Committee* [Pediatr. Clin. North. Am. 1997; 44(5):1156]. Gradul I: reflux ureteral. Gradul II: ureter, pelvis, calice fără dilataţii, calice normale. Gradul III: dilataţie uşoară sau moderată a pelvisului. Gradul IV: dilataţie moderată şi ureter sinuos, cu dilataţie moderată a bazinetului şi calicelor, cu aplatizarea cupelor caliceale (calice „suflate"). Gradul V: dilatare enormă a ureterului care are un traiect sinuos, dilatarea enormă a pelvisului renal şi a calicelor, cu dispariţia cupei caliceale („calice în bulă").

Dispariţia spontană a refluxului poate fi obţinută în 80% dintre cazuri în refluxul de gradele I şi II şi în 40% dintre cazuri pentru refluxul de gradele III şi IV. Refluxul neinfectat nu lezează parenchimul renal. Profilaxia cu antibiotice nu vindecă refluxul, dar permite evitarea timp de luni sau chiar ani a apariţiei infecţiei urinare şi pielonefritei. Acest timp „câştigat" permite „finisarea" progresivă a arhitecturii anatomice a regiunii uretero-vezicale, realizarea maturării vezicale, spontan sau după tratament anticolinergic asociat, obţinerea unei sinergii vezicosfincteriene perfecte. Acestea sunt elementele esenţiale necesare pentru dispariţia refluxului.

Principiile tratamentului antibiotic sunt: utilizarea de antibiotice fără toxicitate renală, care pot fi administrate timp îndelungat, tratament de lungă durată, evitarea selecţiei suşelor bacteriene rezistente la antibiotice. Tratamentul profilactic debutează atunci când urina a devenit sterilă şi presupune administrarea unui sfert din doza terapeutică. Această posologie a chimioterapicelor nu este bactericidă, dar împiedică aderenţa bacteriilor la mucoasa vezicală. Eficienţa tratamentului profilactic va fi controlată bilunar, prin examen bacteriologic al urinei. Sunt esenţiale adeziunea şi complianţa la tratament ale bolnavului şi familiei. În cazul apariţiei infecţiei urinare, aceasta va fi tratată corect.

20% dintre bolnavii cu nefropatie de reflux nediagnosticată şi netratată evoluează către insuficienţă renală cronică.

Tratamentul chirurgical va fi propus în infecţiile urinare rezistente la tratament antibiotic, în cele recurente, ca şi în cazul persistenţei refluxului timp de 2-3 ani.

Tratamentul chirurgical utilizează tehnici extra- sau endovezicale, în funcţie de situaţia anatomo-funcţională. Situaţii particulare constau în diverticul vezical asociat, duplicitate ureterală, megaureter refluent, hidronefroză asociată. Nefrectomia este necesară atunci când parenchimul renal este grav afectat, din cauza riscului de infecţie şi al hipertensiunii de cauză renală. Reimplantarea chirurgicală a ureterului în vezică oferă cele mai bune rezultate, cu vindecarea fără complicaţii a refluxului în 95-97% dintre cazuri.

În urmă cu câteva decenii, majoritatea copiilor care erau diagnosticaţi cu RVU erau supuşi intervenţiei chirurgicale, deoarece se considera că aceasta este la originea nefropatiei de reflux. Se avea în vedere tratamentul disfuncţiei uretero-vezicale şi nu morbiditatea pacientului prin nefropatia de reflux. Observaţia că RVU singur, fără infecţie urinară asociată, nu poate produce nefropatie de reflux dobândită a adus în discuţie varianta tratamentului conservator al RVU, prin administrarea îndelungată a unor doze mici de antibiotice care să împiedice dezvoltarea unei ITU persistente. Tratamentul nechirurgical al ITU îşi propune menţinerea unor urini sterile un timp îndelungat. Iniţial a părut surprinzător, dar în studii randomizate s-a constatat că tratamentul conservator al RVU, cu antibioterapie care menţine sterilitatea urinilor, este egal ca rezultate terapeutice cu tratamentul chirurgical de corecţie al acestuia. RVU care nu se asociază cu dilatare pielocaliceală importantă se remite sub tratament medical în 80% dintre cazuri. S-a speculat că inflamaţia acută a joncţiunii uretero-vezicale favorizează apariţia refluxului şi că acesta dispare după tratamentul cu succes al infecţiei. În practică, nu se poate exclude necesitatea tratamentului chirurgical în toate cazurile de RVU, dar el se poate amâna oricum 1 an de la punerea diagnosticului, indiferent de gradul refluxului. Urmărirea acestor cazuri prin cistografie micţională efectuată o dată la 2-3 ani se impune. Se poate recurge şi la consultarea părinţilor în luarea deciziilor terapeutice, deşi factorul medical şi criteriile obiective trebuie să primeze. Studii recente (2000) efectuate în Suedia au demonstrat că RVU de gradul III-V a dispărut sau a scăzut în severitate la 76% dintre copiii evaluaţi la 10 de la stabilirea diagnosticului şi care au primit tratament medical conservator în tot acest timp.

HIDRONEFROZA

Hidronefroza se defineşte ca dilataţie pielică şi caliceală prin obstacol în joncţiunea pieloureterală, sediul cel mai obişnuit de obstrucţie a căilor urinare superioare.

Prin examenul ecografic sistematic se depistează adesea hidronefroză, în absenţa oricărei simptomatologii clinice evocatoare (hidronefroza asimptomatică).

Obstrucţia joncţiunii pieloureterale poate fi produsă de cauze intrinseci, constând în stenoze sau valve sau de cauze extrinseci, reprezentate de compresii, bride, plicaturi sau un vas polar inferior. Ureterul se poate implanta pe pielon în poziţie anormal de înaltă.

Imposibilitata golirii cavităţilor pielocaliceale în condiţii fiziologice reprezintă un risc de distrugere progresivă a parenchimului renal.

Obstacolul joncţiunii pieloureterale, cauza cea mai frecventă a dilatării cavităţilor pielocaliceale, este mai frecvent la băieţi (65% dintre cazuri), rinichiul stâng fiind mai des afectat (60% dintre cazuri).

Cauza obstrucţiei joncţiunii ureteropelvice este subiectul multor speculaţii în literatură. Obstrucţia intrinsecă este atribuită tulburării de orientare a straturilor musculare în amonte de obstacol, creşterii cantităţii de colagen şi tulburării peristalticii ureterale. Obstrucţia extrinsecă prin vase de sânge este tot mai discutabilă. De obicei, intraoperator, se obiectivează hipoplazia ureterului superior şi fibroză periureterală. Dilataţia pielocaliceală este adesea evidenţiată prenatal, dar o dilataţie pelvică sub 10 mm este mai degrabă datorată RVU decât unui obstacol la nivelul joncţiunii ureterocaliceale.

Manifestările clinice pot lipsi până la prima ITU; atunci copilul se prezintă cu simptomatologia infecţiei urinare iar diagnosticul hidronefrozei se stabileşte cu ocazia investigaţiilor complementare sau se descoperă o masă abdominală palpabilă (în special la sugar), dureri abdominale recurente sau numai un deficit de creştere rămas neexplicat. Combinaţia de simptome atrage atenţia spre sfera de interesare digestivă. Mult mai rar, descoperirea hidronefrozei are loc într-un episod de hipertensiune arterială, hematurie sau insuficienţă renală.

Examenele paraclinice. Precizarea diagnosticului de hidronefroză se face prin cele 2 metode imagistice de bază, ultrasonografia şi pielografia i.v., după ce s-au cercetat principalii parametri care certifică o afectare renală (ex. sumar de urină, sindromul de retenţie azotată, reactanţii de fază acută, urocultura, *clearance*-ul la creatinină). Există criterii ecografice şi radiologice elaborate de organismele internaţionale, care permit încadrarea hidronefrozei în diferite stadii de gravitate, în funcţie de dilataţia pielocaliceală şi afectarea parenchimului renal (fig. 12.7.).

Examenul ecografic este metoda imagistică de elecţie pentru depistarea şi urmărirea hidronefrozei. Este esenţială şi explorarea ecografică a rinichiului de partea opusă. Studiul Doppler permite măsurarea rezistenţei fluxului arterial la nivelul hilului renal. Utilizarea acestei metode de explorare se bazează pe ipoteza că obstrucţia renală este responsabilă de creşterea rezistenţei vasculare; valoarea rezistenţei vasculare în artera renală poate fi corelată cu gradul obstrucţiei.

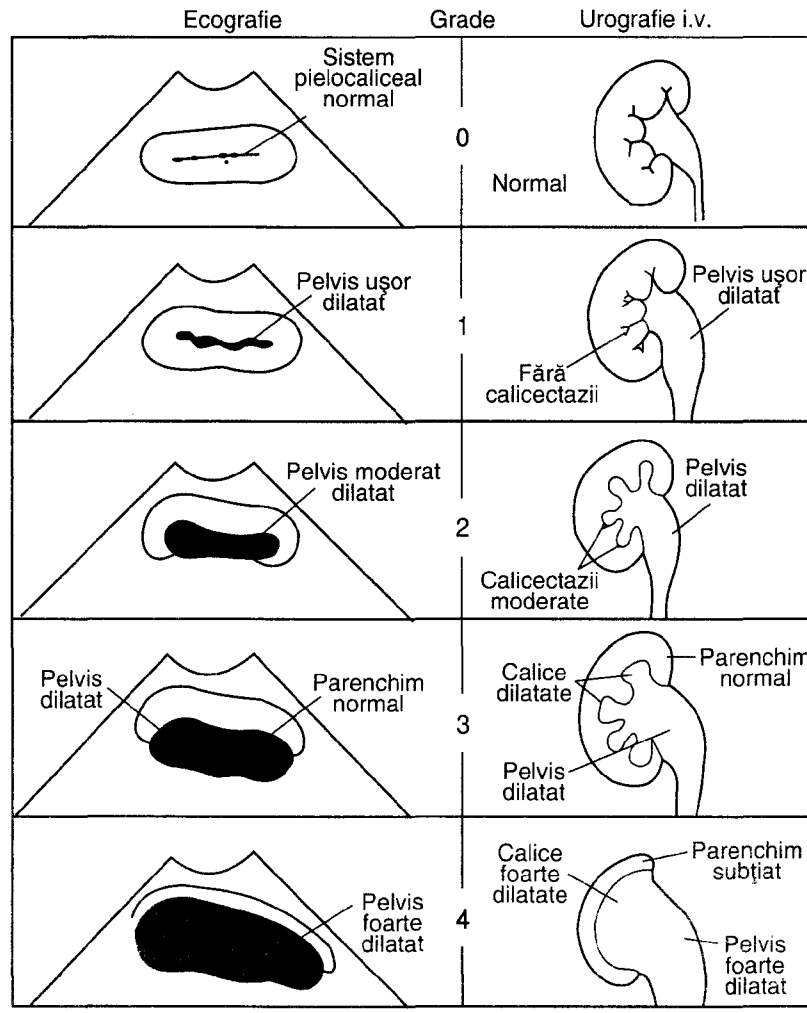


Fig. 12.7. Clasificarea gradelor de hidronefroză în funcţie de imaginea ultrasonografică şi urografică, conform Societăţii de Urologie Fetală. Hidronefroza este clasificată în 4 grade de severitate.

Urografia intravenoasă evidenţiază dilatarea pielocaliceală, furnizează date funcţionale (întârzierea opacifierii cavităţilor renale reprezentând un argument în favoarea alterării funcţiei renale secretorii). Analiza excreţiei permite aprecierea stării de dilatare a pielonului şi calicelor: staza se traduce prin întârzierea evacuării substanţei de contrast.

Investigaţia cu izotopi (scintigrafia) este socotită astăzi a fi superioară urografiei intravenoase (care rămâne investigaţia capitală prin faptul că este mai uşor reproductibilă, mai puţin iradiantă şi permite o analiză mai standardizată a funcţiei renale şi a capacităţii de evacuare). Clasificarea hidronefrozelor în funcţie de datele scintigrafice este următoarea:

- hidronefroză minoră: dilatare pielică izolată cu funcţie renală normală;
- hidronefroză moderată: dilatare pielică şi caliceală asociată cu subţierea corticalei, cu funcţie renală separată pentru cei doi rinichi, cuprinsă între 35-40%;
- hidronefroză severă: dilatare pielocaliceală severă şi subţiere marcată a corticalei, cu funcţie renală sub 35%.

Cistografia micţională explorează un eventual reflux asociat hidronefrozei, homo- sau controlateral.

Alte investigaţii sofisticate, cum sunt studiile de perfuzie a cavităţilor renale, ureteropielografia retrogradă sau studiul markerilor proteici urinari (glicoproteine de suprafaţă, receptorul solubil al factorului intrinsec, enzime ş.a.) sunt rezervate unor cazuri selecţionate şi efectuate în clinici utilate corespunzător.

Depistarea hidronefrozei prin ecografie fetală (aprox. 1 caz la 800-1500 ecografii) permite începerea precoce a supravegherii acestor copii, constând în examinări ecografice şi scintigrafice repetate.

Tratament. Hidronefroza minoră sau moderată cu funcţie renală normală sau moderat diminuată, care se menţine peste 40% (scintigrafic) impune *atitudine expectativă*, deoarece numeroase studii au constatat ameliorarea spontană în peste 50% dintre cazuri. Ritmul examinărilor în primul an de viaţă trebuie să fie la 6 săptămâni, 3 luni, 6 luni şi un an. Rezoluţia spontană a unei hidronefroze de gradul IV este improbabilă. Dacă dilataţia persistă la examinări repetate, corecţia chirurgicală previne pierderea funcţiei renale.

Indicaţiile pentru *tratamentul chirurgical conservator* sunt: hidronefroza simptomatică (dureri lombare, hematurie), litiaza, infecţiile urinare recurente. În formele bilaterale este preferabil tratamentul în doi timpi.

Tentativa unui tratament chirurgical conservator se bazează pe expectarea unei posibile recuperări funcţionale după instalarea unei sonde de nefrostomie (drenaj). Perioada de timp de 3 săptămâni după nefrostomie este considerată în general ca durata maximă după care nu se mai poate spera nici o recuperare suplimentară.

Postoperator pot apărea:

- sindromul de îndepărtare a obstacolului, caracterizat prin poliurie, adesea insipidă şi pierdere renală de sodiu şi potasiu, determinate de un dezechilibru glomerulo-tubular provocat de recuperarea bruscă a funcţiei glomerulare, care poate dura câteva zile;
- formarea unui urinom în loja renală;
- recidiva postoperatorie sau persistenţa unei dilatări pielocaliceale după câteva luni de la operaţie.

Nefrectomia este indicată în cazul unui rinichi hidronefrotic nefuncţional, situaţie excepţional de rară la sugar, dar frecvent întâlnită la copilul mare la care apare distrugerea importantă a parenchimului renal (rinichi „mut" urografic) şi o dilatare majoră a cavităţilor pielocaliceale, eventualitate întâlnită mai ales în evoluţia obstrucţiilor asimptomatice. Confirmarea unei funcţii renale mult diminuate, reprezentând mai puţin de 5% din funcţia renală globală, constituie indicaţie pentru nefrectomie.

HEMATOLOGIE ŞI ONCOLOGIE

SINDROAMELE ANEMICE

Sindroamele anemice se definesc ca sindroame clinico-biologice realizate prin mecanisme patogenice diverse, caracterizate prin scăderea numărului de eritrocite şi a hemoglobinei sub limita admisă ca normală pentru vârstă (vezi tab. 13.1.).

În funcţie de principalele lor mecanisme fiziopatologice, anemiile pot fi:

I. Anemii prin producţie scăzută de eritrocite şi hemoglobină:

1. Anemii prin carenţă de „material de construcţie":
   a. Anemii carenţiale sau nutriţionale:
      - Carenţă de Fe: anemie carenţială feriprivă (hipocromă şi microcitară);
      - Carenţă de vitamină B_{12} şi acid folic: anemii megaloblastice (macrocitare, megaloblastice);
   b. Anemii prin insuficienţă de producţie medulară:
      - Aplazii medulare prin alterarea celulelor stem, cuprinzând anemii hipoplastice şi anemii aplastice, inclusiv anemia hipoplastică congenitală Fanconi.
2. Anemii prin infiltraţie patologică a măduvei cu celule neoplazice:
   a. proliferări blastice: leucemii acute sau cronice;
   b. metastaze medulare: neuroblastom.

II. Anemii prin pierdere excesivă de eritrocite şi hemoglobină, cuprinzând anemiile post-hemoragice acute (prin deperdiţie hemoragică), din cadrul hemoragiilor interne, externe, al diatezelor hemoragice sau pierderilor digestive oculte.

III. Anemii prin distrugeri excesive ale hematiilor: anemiile hemolitice ereditare sau dobândite.

1. Anemii hemolitice ereditare (corpusculare):
   a. Defect ereditar al membranei eritrocitare:
      - sferocitoza ereditară;
      - eliptocitoza ereditară;
      - stomatocitoza ereditară;
      - alterări ale fosfolipidelor;
      - deficienţe ereditare de ATP-ază.
   b. Anomalii ale metabolismului eritrocitar:
      - secvenţa Embden-Mayerhof: deficienţa de piruvatkinază, deficienţa de hexokinază, deficienţa de glucozo-fosfat-izomerază etc.;
      - ciclul hexozomonofosfat: deficienţa de G6PD, anomalii ale glutationului.
   c. hemoglobinopatii:
      - cantitative: α şi β-talasemiile;
      - calitative: hemoglobinoza S, M, C, D.
2. Anemii hemolitice dobândite (extracorpusculare):
   a. neimunologice: prin factori fizici, chimici, infecţioşi;
   b. imunologice: anemii hemolitice autoimune.

*Clasificarea anemiilor copilului (variantă)**

I. Scăderea producţiei medulare de eritrocite sau hemoglobină:

1. Anemii prin absenţa unor substanţe necesare eritropoiezei sau sintezei de hemoglobină.

   a. Anemii prin carenţă medulară în fier: anemii hipocrome prin carenţă de aport, prin deturnare, prin deperdiţie.
   b. Anemii prin tulburări de utilizare a fierului: anemii sideroblastice, talasemii.

Tabel 13.1. Valori hematologice normale la sugar şi copil

Vârsta	Hemoglobină g/dl		Hematocrit %		Reticulocite %	Leucocite/mm³		Eritroblaşti la 100 leucocite
	Medie	Limite	Medie	Limite	Medie	Medie	Limite	
Sânge din cordon ombilical	16,8	13,7-20,1	55	45-65	5	18.000	9-30.000	7,0
2 săptămâni	16,5	13-20	50	42-66	1	12.000	5-21.000	3-10
3 luni	12	9,5-14,5	36	31-41	1	12.000	6-18.000	0
6 luni-6ani	12	10,5-14	37	33-42	1	10.000	6-15.000	0
7-12 ani	13	11-16	38	34-40	1	8.000	4.500-13.000	0

* După Orsini A., Perrimond H., Vivan L., Mattei M.: *Hematologie Pediatrique,* Flammarion Medicine-Sciences, 1982.

c. Anemii prin carenţă de vitamine antimegaloblastice.
d. Alte anemii prin carenţă.

2. *Anemii prin reducerea numărului de eritroblaşti medulari:*
   a. Anemii aplastice şi hipoplastice:
      – afectarea electivă a liniei eritroblastice:
        • anemii congenitale;
        • anemii dobândite.
      – afectarea celor trei linii celulare:
        • anemii ereditare;
        • anemii dobândite.
   b. Anemii prin infiltrare sau „sufocare" medulară:
   – prin proliferare de celule maligne;
   – prin dezvoltare excesivă a ţesutului osos;
   – prin fibroză medulară.
3. *Anemii diseritropoietice:*
   a. talasemice;
   b. nontalasemice.

II. Anemii prin deperdiţie sau prin hiperhemoliză:

1. *Anemii prin pierderi hemoragice.*
2. *Anemii hemolitice corpusculare.*
   a. Anomalii ale hemoglobinei:
      – hemoglobinoze;
      – hemoglobinopatii;
      – talasemii.
   b. Deficit enzimatic eritrocitar:
      – deficit de G6PD;
      – alte deficite enzimatice.
   c. Anomalii ale membranei eritrocitare:
      – sferocitoza ereditară;
      – alte anomalii ale membranei eritrocitare.
3. *Anemii hemolitice extracorpusculare:*
   a. imunologice;
   b. nonimunologice.
4. *Anemii diseritropoietice:*
   a. talasemice;
   b. non-talasemice.

III. Anemii cu mecanisme complexe.

ANEMII APLASTICE ŞI HIPLOPLASTICE

Clasificarea anemiilor aplastice şi hiploplastice

I. Anemii prin tulburări elective ale liniei eritroblastice:

1. *Congenitale:*
   – Anemia Blackfan-Diamond;
   – Diseritropoieza congenitală;
   – Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN).
2. *Dobândite:*
   – Cronice:
     • Eritroblastopenia tranzitorie a copilului (după 6 luni);
     • Anemia hipoplastică asociată cu timom (adulţi tineri);
     • Anemii imunologice (colagenoze);
     • Idiopatice;
     • Alte forme (insuficienţă renală cronică).
   – Acute:
     • Eritroblastopenia Owren (crize aplastice în stări hemolitice cronice);
     • Eritroblastopenia Gasser (infecţii virale la indivizi sănătoşi);
     • Idiopatice.

II. Anemii prin afectarea globală a celor trei linii celulare:

1. *Ereditare:*
   – Anemia constituţională Fanconi;
   – Sindromul Schwachman;
   – Discheratoza congenitală.
2. *Dobândite:*
   – Secundare:
     • Toxice, medicamente*, radiaţii;
     • Postinfecţioase (cea după hepatita virală acută B are evoluţie foarte gravă).
   – Idiopatice (50% dintre cazuri), inclusiv stări preleucemice.

III. Anemii prin invadare sau sufocare medulară:

1. *Invadare medulară:*
   – Hemopatii maligne (leucemii, limfoame, neuroblastom);
   – Tezaurismoze (Gaucher, Niemann-Pick, mucopolizaharidoze);
   – Histiocitoza cu celule Langerhans.
2. *Sufocare medulară:*
   – Osteopetroza Albers-Schonberg;
   – Mielofibroza (foarte rar la copii).

Anemia hipoplastică congenitală Blackfan-Diamond

Din grupul aplaziilor medulare, care afectează electiv linia eritroblastică, anemia hipoplastică congenitală Blackfan-Diamond este specifică sugarului. Este o afecţiune foarte rară, cu transmitere autozomal recesivă sau dominantă, în a cărei patogenie se presupune o anomalie a celulelor suşe ale liniei eritroblastice sau/şi incapacitatea măturării eritroblaştilor din măduvă.

Semnele bolii apar precoce, cel mai frecvent în primul trimestru de viaţă, adesea în prima lună; 90% dintre cazuri debutează în primul an de viaţă: este cea mai tipică anemie hiporegenerativă a sugarului. Semnul clinic dominant este paloarea cutaneo-mucoasă, progresivă. Este esenţială pentru diagnostic absenţa hepatomegaliei, a adenopatiilor, icterului şi manifestărilor hemoragice. Coexistenţa unor malformaţii congenitale (anomalii ale policelui, fanta palatină, microcefalie şi altele) este notată la 25-30% dintre bolnavi.

*Recent (2002), a fost descrisă aplazia medulară a seriei eritroide prin anticorpi antieritropoietină apăruţi la pacienţi cu insuficienţă renală cronică trataţi cu eritropoietină recombinantă.

Examenul frotiului din sângele periferic evidenţiază anemie severă, normocromă, normocitară şi aregenerativă (număr foarte redus sau absenţa reticulocitelor). Leucocitele şi trombocitele sunt în număr normal. Eritrocitele păstrează caracterele fetale: concentraţie crescută a hemoglobinei F (7,5-10%), prezenţa antigenului „i" de membrană, activitatea crescută a unor enzime eritrocitare (G6PD). Mielograma este caracteristică, cu eritroblastopenie severă izolată, reprezentată aproape exclusiv de proeritroblaşti. Hemosiderina medulară şi eritropoietina serică sunt în exces.

Tratamentul de elecţie constă în corticoterapie (prednison) de lungă durată (luni, ani), cu care se obţin remisiuni stabile în aproximativ 50% dintre cazuri. Transfuziile de masă eritrocitară sunt indicate în formele cu anemie severă, urmărindu-se menţinerea unui nivel constant de Hb de 11 g/dl. Tratamentul chelator cu desferioxamină B (Desferal) este adesea util în cazul bolnavilor transfuzaţi cronic, după vârsta de 4-5 ani. Splenectomia nu este justificată decât în foarte rarele cazuri de hipersplenism sau dacă este demonstrată o componentă de anemie hemolitică autoimună în care splina este sediul de distrugere electivă a eritrocitelor.

După mai mulţi ani de remisiune spontană (care poate surveni în 30% dintre cazuri) sau indusă terapeutic, unele cazuri dezvoltă leucemie. Transplantul medular pare să constituie modalitatea terapeutică în viitor.

Anemia constituţională Fanconi

Este o afecţiune rară, ereditară, cu debut tardiv şi cu mod de transmitere autozomal recesiv. Reprezintă 30% dintre aplaziile medulare constituţionale. Boala asociază anomalii cromozomiale (fragilitate cromozomială) şi are caracterele stărilor preleucemice, ceea ce explică relativ frecventa transformare malignă în leucemie acută mieloblastică sau mielomonocitară (15% dintre cazuri).

Debutul clinic se notează aparent tardiv (pentru o boală ereditară), cel mai frecvent între 5-12 ani, prin paloare progresivă, manifestări hemoragice (purpură) sau/şi infecţioase. Caracteristică este prezenţa sindromului plurimalformativ, constând din semne cutanate (pete hiperpigmentare *„café-au-lait"* în 75% dintre cazuri), anomalii scheletice (absenţa sau implantarea vicioasă a policelui (fig.13.1. – A şi B), hipoplazia sau absenţa radiusului ş.a.), malformaţii viscerale (cardiace, oculare şi cel mai frecvent renale). Retardul staturo-ponderal este constant.

Hemoleucograma evidenţiază pancitopenie progresivă (anomalia iniţială poate fi trombocitopenia); anemia este constantă, severă, normocromă şi moderat macrocitară (VEM: 100-120 μ^3). Reticulocitele sunt în număr foarte redus sau sunt absente. Hemoglobina F poate fi prezentă (valori de 5-15%) şi confirmă originea centrală a anemiei. Mielograma (este indicată biopsia osteomedulară) evidenţiază rare elemente eritroblastice, cu anomalii ale mitozelor, oprirea în maturaţie a seriei mieloblastice, absenţa megacariocitelor. Aspectul măduvei se încadrează în definiţia stărilor preleucemice. Efectuarea cariotipului completează investigaţia paraclinică, evidenţiind modificări caracteristice.

Tratamentul de elecţie constă în androgenoterapie (oxymetolon, danazol) administrată timp îndelungat (luni, ani) care ameliorează eritropoieza, dar nu şi trombocitopoieza sau granulocitopoieza. Deca-Durabolin este denumirea comercială a decanoatului de nandrolon, care se administrează i.m., o dată pe săptămână, în doză de 1-2 mg/kg. S-au mai încercat puls-terapie cu metil prednisolon, transplantul medular alogenic, tratament cu imunoglobuline pentru administrare i.v. la pacienţii cu neutropenie severă. Danazol este o substanţă antigonadotropică cu activitate androgenică şi anabolizantă.

Evoluţia bolii este gravă, spre deces în 50% dintre cazuri, în intervalul a 2-4 ani de la debutul clinic, prin complicaţii infecţioase şi hemoragice, datorate de obicei evoluţiei spre leucemie mieloblastică sau mielomonocitară a acestei stări preleucemice.

Fig. 13.1. A şi B. Hipoplazia policelui în două cazuri diferite de anemie constituţională Fanconi.

ANEMII HEMOLITICE

Anemii hemolitice congenitale

Anemii prin defecte ale membranei eritrocitare. Microsferocitoza ereditară Minkowski-Chauffard

Este cea mai frecventă anemie hemolitică ereditară, fără anomalie a hemoglobinei, cu debut la vârste diferite, începând de la nou născut până la copilul şcolar. Sferocitoza ereditară este caracterizată prin deformarea sferică a hematiilor, având ca rezultat o rezistenţă foarte scăzută şi autohemoliza foarte crescută. Boala se transmite autozomal dominant, anomalia fiind prezentă la unul dintre părinţi, chiar dacă este aparent asimptomatică. Pot să apară şi cazuri *de novo*.

Etiopatogenia bolii este puţin cunoscută. Anomalia de bază este situată la nivelul uneia dintre structurile proteice ale membranei eritrocitare, spectrina, o proteină care asigură 75% din scheletul membranei eritrocitare. Este discutată şi o anomalie a enzimelor membranare. Anomalia membranară constă în perturbarea, printr-un mecanism necunoscut, a fosforilării spectrinei.

Consecinţele sunt următoarele:

- perturbarea importantă a schimburilor cationice la nivel membranar, cu pătrunderea masivă de Na^+ în hematie şi alterarea pompei Na-ATP;
- diminuarea elasticităţii şi deformabilităţii membranei eritrocitare prin alterarea schimburilor transmembranare; hematiile sunt deformate sferic şi vor fi astfel recunoscute de splină, unde vor fi distruse pasiv.

Manifestări clinice. Debutul clinic al bolii se notează de foarte multe ori în perioada neonatală, cu icter hemolitic, anemie şi splenomegalie, manifestări ce definesc o primă criză acută de deglobulizare. La copilul mare debutul poate fi insidios sau, mai frecvent, printr-o criză hemolitică acută (deglobulizare), semnalată de febră, icter cu bilirubină indirectă crescută, splenomegalie şi dureri abdominale.

Clinic, splenomegalia este de foarte multe ori singurul semn prezent în copilărie (uneori şi la nou născut). Între crizele hemolitice nu există icter şi anemie.

Boala poate evolua:

- asimptomatic;
- cu crize hemolitice acute (de deglobulizare) declanşate de infecţii (angine, rinofaringite), însoţite de icter, febră şi splenomegalie; crizele hemolitice sunt foarte tipice pentru boală;
- cu crize hipoplastice sau aplastice (aplazie medulară tranzitorie eritroblastică), semnalate de leucopenie, trombopenie şi reticulocitopenie şi apărute după o criză hemolitică severă; se remit spontan în 7-10 zile iar în pediatria clasică erau cunoscute sub numele de crize aplastice Owren.

Diagnosticul de laborator. Sferocitoza ereditară este o *anemie microcitară normocromă*. Hemoglobina şi numărul de hematii sunt moderat scăzute (hemoglobina 9-10 g/dl). CHEM este crescut la 36-40%, iar VEM scăzut sub 70-80 μ^3. Reticulocitele sunt crescute peste 0,8%. Numărul de leucocite şi de trombocite este normal, exceptând crizele aplastice. Frotiul de sânge periferic analizat de un hematolog cu experienţă permite afirmarea diagnosticului pozitiv în peste 60% din cazuri; este caracteristică prezenţa de microsferocite (hematii hipercrome, omogen colorate, cu diametre între 5-6 μ şi formă sferică) (fig. 13.2.). Procentul de sferocite pe frotiu este de 20-50%. Rezistenţa globulară osmotică este scăzută: începe la 0,8% NaCl şi este totală la 0,4% NaCl

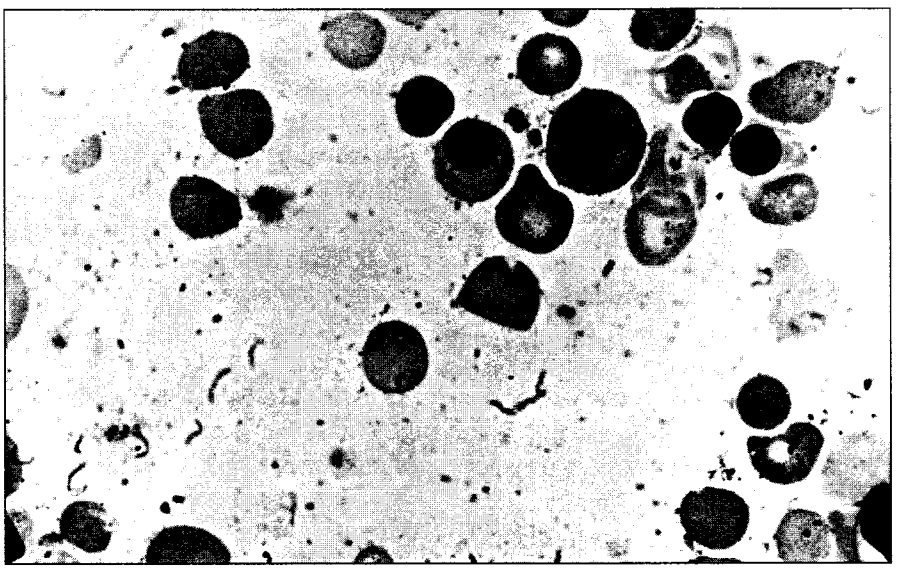


Fig.13.2. Sferocitoză ereditară. Frotiu de sânge periferic. Se remarcă hematii mici, sferice (microsferocite), normal încărcate cu hemoglobină.

(valorile normale ale rezistenţei osmotice sunt 0,35-0,45% NaCl). Testul de autohemoliză – testul Dacie – este foarte mult crescut, ajungând la 10-50% (normal, 0,5-3,5%), dar se normalizează prin adaus de glucoză sau ATP. Curba Grece-Jones este deviată la stânga prin existenţa microsferocitelor. Electroforeza Hb şi testul Coombs sunt normale. Scintigrama splenică cu ^{51}Cr sau ^{59}Fe demonstrează că splina este locul electiv al distrugerii hematiilor. Medulograma va arăta hiperplazie eritroidă tipică. Bilirubina este crescută pe seama fracţiunii indirecte, la fel şi sideremia (în cursul crizelor hemolitice).

Diagnosticul diferenţial. Pentru nou născut se va exclude icterul grav prin incompatibilitate Rh sau AB0 şi anemia hemolitică prin deficitul de G6PD eritrocitară (există pericolul de icter nuclear la bilirubină mai mare de 20 mg/dl). La copilul mare, confuzia frecventă se face cu hepatita acută virală, sugerată de triada: icter, febră, dureri abdominale. În evoluţia sferocitozei poate apărea un tablou clinic de colecistită acută (colică biliară), deoarece mulţi copii dezvoltă litiază biliară (calculi de bilirubinat de calciu).

Tratament. Pentru nou născut poate fi necesară exsanguinotransfuzia, dacă bilirubina indirectă este mai mare de 20 mg/dl. În crizele acute de deglobulizare sau în cele aplastice, poate fi necesară transfuzie de masă eritrocitară izogrup izo-Rh, obiectivul fiind obţinerea unei valori a hemoglobinei de peste 8 g/dl.

Tratamentul de elecţie este reprezentat de splenectomie, care are efect spectaculos prin dispariţia deglobulizărilor acute (cu toate că anomalia biochimică persistă). Splenectomia va fi practicată după vârsta de 3-4 ani sau mai târziu. Ea este obligatorie atunci când crizele de hemoliză sunt foarte frecvente (lunar), dacă refacerea hematologică după transfuzie este nesatisfăcătoare, când copilul are modificări scheletice (pentru a preveni nanismul anemic), pentru a preveni complicaţiile de tipul litiazei biliare. Intraoperator vor fi căutate spline accesorii şi, obligatoriu, prezenţa sau nu a litiazei biliare.

Postsplenectomie există riscul de hiperplachetoză şi de infecţii severe cu alură septicemică şi evoluţie mortală, rapidă, provocate de germenii încapsulaţi (pneumococ, meningococ).

Copiii splenectomizaţi necesită precauţii speciale pentru prevenirea acestor infecţii sistemice. În afara vaccinărilor specifice (vaccin antipneumococic, antimeningococic sau anti-*Haemophilus*), care se efectuează după vârsta de 2 ani (nu sunt de uz curent în ţara noastră), profilaxia zilnică cu antibiotice orale este curent recomandată. Administrarea zilnică a penicilinei V (125 mg de 2 ori/zi pentru copiii sub 5 ani şi 250 mg de 2 ori/zi peste vârsta de 5 ani) este schema profilactică uzitată. Se descriu variante cu amoxicilină 20 mg/kg/zi sau chiar cu biseptol (4 mg trimetoprim/kg/zi). Trebuie, însă, recunoscut faptul că unele dintre bacteriile responsabile de septicemia fulminantă la copiii splenectomizaţi nu sunt sensibile la antibioticele citate. Părinţii trebuie instruiţi să se prezinte de urgenţă la medic în toate cazurile de boli acute febrile, care pot deveni bacteriemii fulminante.

Riscul acestor bacteriemii grave este cu atât mai mare cu cât copilul este mai mic; de aceea, se recomandă efectuarea cât mai tardivă a splenectomiei în anemia microsferocitară, dacă situaţia hematologică o permite, şi vaccinarea antipneumococică (Pneumo 23, vaccin conjugat antipneumococic).

Hemoglobinoze. Sindroame talasemice

Sindroamele talasemice sunt un grup de anemii hemolitice corpusculare, în care există un defect de sinteză a unuia dintre cele două lanţuri globinice care alcătuiesc structura moleculei de hemoglobină (alături de hem).

Cea mai largă arie de răspândire a bolii este situată în ţările bazinului mediteranean şi ţările balcanice. Există cazuri numeroase în: Africa Centrală, China, Vietnam, Iran, Irak. Se ştie că gena talasemică reprezintă un avantaj biologic pentru infestarea cu malarie. În nordul Europei, ţările germanice şi Peninsula Scandinavă, boala nu este întâlnită la populaţia autohtonă.

În România, frecvenţa genei talasemice în populaţia generală este de 5%. Conform definiţiei OMS, orice boală cu o frecvenţă mai mare de 0,1% este considerată relativ frecventă.

Molecula de Hb este alcătuită din hem şi 4 lanţuri polipeptidice care constituie globina. Există două lanţuri α (a căror sinteză este guvernată de trei gene situate pe cromozomul 16) şi două lanţuri non-α (a căror sinteză este guvernată de şase gene, toate situate pe braţul scurt al cromozomului 11) (fig. 13.3.). Există 4 tipuri de lanţuri non-α, care se sintetizează succesiv în cursul dezvoltării ontogenice a individului. Acestea sunt lanţurile ε, γ, δ şi β.

Astfel, în timpul primelor trei luni de viaţă intrauterină hemoglobina se numeşte Hb Gower şi este alcătuită din 2 lanţuri α şi 2 lanţuri ε. Din luna a treia a vieţii intrauterine şi până la naştere, hemoglobina fătului este cunoscută sub numele de HbF şi este alcătuită din 2 lanţuri α şi 2 lanţuri γ. Imediat după naştere, sinteza lanţurilor γ este înlocuită cu cea de lanţuri β, caracteristică HbA_1 şi, într-un procent mai redus, de lanţuri δ, care conduc la sinteza de HbA_2 (2 lanţuri α/2 lanţuri δ).

Trecerea de la sinteza de HbF la sinteza de HbA din viaţa postnatală este cunoscută sub numele de *comutare* şi este dirijată genetic. Din grupul de gene care comandă lanţurile non-α, una singură este activă la un moment dat.

Fiziopatologie. Dacă sinteza unuia dintre lanţurile globinice non-α este deprimată (printr-un defect de genă reglatoare de debit) există două eventualităţi:

– sinteza compensatorie a unui lanţ globinic comandată de o genă situată pe acelaşi cromozom (β, δ, γ), astfel că în final nu există deficit de Hb;

– deficitul de sinteză a lanţurilor β nu este compensat suficient şi atunci apare un dezechilibru între numărul

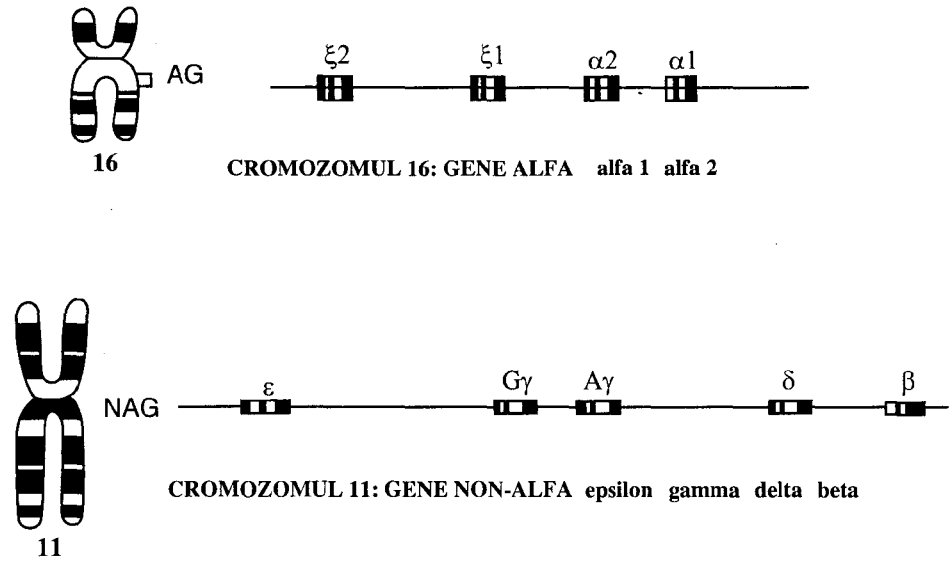


Fig. 13.3. Localizarea defectului genetic în talasemie la nivelul cromozomilor autozomi.

de lanţuri α (sintetizate normal) şi numărul lanţurilor non-α (cu sinteză redusă), rezultând un deficit global de hemoglobină. Este situaţia reprodusă în sindroamele talasemice, în care se sintetizează hemoglobine normale, dar în cantitate insuficientă. Acestă situaţie clinică a fost denumită hemoglobinoză, pentru a fi deosebită de bolile ereditare în care structura hemoglobinelor este anormală calitativ şi care au fost denumite hemoglobinopatii. Tipul de descriere a anemiilor hemolitice congenitale cu Hb anormală este siclemia sau anemia *sickle-cell* (cu „celule în seceră"). HbS caracterizează afecţiunea. Boala se transmite autozomal dominant şi este excepţională în ţara noastră. Au fost descrise în România câteva cazuri de dublu heterozigoţi HbS/genă talasemică.

Sindroamele talasemice sunt un grup larg de anemii ereditare în care se sintetizează o cantitate insuficientă de HbA_1, datorită unui defect cantitativ de sinteză a lanţurilor α (α-talasemie) sau a lanţurilor β (β-talasemie). Rezultă o cantitate insuficientă de hemoglobină prin defect de sinteză. Continuându-se sinteza normală a lanţurilor neafectate, acestea se acumulează şi precipită sub membrana eritrocitară, conducând la distrugerea prematură a hematiei (*componenta hemolitică*).

Hemoglobina are o structură normală, dar există o sinteză dezechilibrată a celor două tipuri de lanţuri polipeptidice. În mod normal, raportul de sinteză a celor două lanţuri α şi non-α este de 1/1. În β-talasamie, raportul β/α este de 0,1-0,3, iar agregatele de lanţuri α în exces se găsesc nu numai în hematiile adulte, ci şi în precursorii eritroizi din măduvă. *Rezultă eritropoieza ineficientă, la care se adaugă componenta hemolitică.*

Patogenia sindroamelor talasemice este complexă, dar în mod tradiţional aceste anemii sunt incluse în grupul anemiilor hemolitice, deşi există o importantă componentă de eritropoieză ineficientă.

Sinteza în exces a lanţurilor α este parţial compensată de lanţurile β care se sintetizează însă insuficient cantitativ, sau de alte lanţuri non-α, care se sintetizează sub acţiunea unor gene situate tot pe cromozomul 11, la alte niveluri decât lanţurile β.

În forma homozigotă de talasemie lanţul non α este γ şi rezultă o cantitate crescută de HbF, iar în forma heterozigotă se sintetizează lanţuri δ şi rezultă o cantitate crescută de HbA_2 (> 3,5% HbA_2). Cum însă sinteza de lanţuri γ este normală numai în timpul vieţii fetale, gena intrată în acţiune postnatal este insuficientă cantitativ şi deci ineficientă, cantitatea de HbF care rezultă nereuşind să „blocheze" întreaga ofertă de lanţuri α. Cu cât cantitatea de HbF este mai mare, cu atât sunt blocate mai multe lanţuri α şi anemia este mai blândă. Homozigotul cu cantitate mare de HbF tolerează boala mai uşor. *Severitatea bolii este direct proporţională cu cantitatea catenelor α rămase libere.* În acest mod se naşte o *situaţie paradoxală,* caracteristică β-talasemiilor, şi anume: deşi defectul principal este constituit de scăderea sintezei lanţurilor β (printr-un defect de genă reglatoare, condiţionat genetic), severitatea bolii este guvernată de acumularea lanţurilor α a căror sinteză nu este afectată.

Sindroamele talasemice se transmit autozomal recesiv, homozigoţii prezentând forme manifeste de boală. Heterozigoţii nu sunt însă întotdeauna asimptomatici, ci prezintă o formă de boală mai blândă în 30% dintre cazuri, în timp ce 65% sunt asimptomatici. S-a convenit ca acest tip de transmitere să fie denumit codominant, existând şi caracterele tipului de transmitere dominant (afectarea generaţiilor succesive), dar şi a celui recesiv (formele severe de manifestare se întâlnesc la homozigoţi). În ţara noastră, cea mai frecventă formă de talasemie este β-talasemia, care se întâlneşte în forma homozigotă (β-talasemie majoră) sau în cea heterozigotă (β-talasemie minoră).

Fig. 13.4. β-talasemie majoră. Facies caracteristic. Este evidentă dezvoltarea oaselor malare şi aspectul proeminent al etajului mijlociu al feţei.

Se discută şi despre talasemie intermediară ca diagnostic clinic, care se atribuie unor forme de β-talasemie heterozigotă cu evoluţie severă sau unor forme homozigote cu evoluţie mai blândă.

Manifestările clinice în β-talasemia homozigotă (boala Cooley). Primele manifestări clinice apar înainte de 6 luni, prin paloare cutaneo-mucoasă progresivă şi lentă (boala nu evoluează cu crize acute de deglobulizare, ci *deglobulizarea este progresivă şi continuă*). Sugarul este anorexic, cu o curbă ponderală deficitară, subicter conjunctival şi hepatosplenomegalie (sediul focarelor de eritropoieză extramedulară).

Spre vârsta de un an, tabloul clinic al bolii este deja constituit şi diagnosticul se pune „de la uşă". Aspectul general al copilului este gracil şi hipotrofic, cu membre subţiri (hipotrofie musculară) şi abdomen mult mărit de volum (hepatosplenomegalie, cu atât mai importantă cu cât copilul este tratat mai neglijent).

Faciesul caracteristic nu este înnăscut (deşi ne aflăm în faţa unei boli ereditare), ci se constituie cu vârsta, modificările sugestive fiind secundare modificărilor osoase. Fenotipic, toţi homozigoţii de β-talasemie seamănă „ca fraţii". Craniul este înalt (turiform), oasele malare sunt foarte proeminente, ca şi gingiile. Dentiţia este malimplantată, baza nasului lărgită (figurile 13.4. şi 13.5.).

Hipotrofia musculară care conferă aspectul gracil ar fi neuropatică, hipoxia cronică conducând la suferinţa nervoasă periferică. Creşterea este sever afectată dacă nu s-a practicat un regim de hipertransfuzii şi semnele de pubertate nu se instalează.

Dezvoltarea mentală este influenţată, de asemenea, de hipoxia cronică anemică.

Cardiomegalia caracterizează bolnavii care evoluează de mai mulţi ani şi ea este tributară hemocromatozei şi insuficienţei cardiace energodinamice. Tahicardia exprimă severitatea anemiei şi se remite dacă nivelul Hb este menţinut peste 9 g/dl.

Insuficienţa cardiacă domină tabloul clinic, dacă Hb scade sub 5 g/dl. Hepatosplenomegalia ţine de focarele de eritropoieză extramedulară şi de hemocromatoză. În timp, se poate instala un hipersplenism hematologic.

Dintre complicaţiile bolii, se pot cita: hemoragiile cerebrale, diabetul zaharat (consecinţa hemocromatozei) şi aritmiile severe.

După vârsta de 10 ani, hemocromatoza miocardică este inevitabilă şi disfuncţia miocardică constituie cea mai frecventă cauză de deces al acestor bolnavi (aritmie severă).

Examene paraclinice. Hemoleucograma evidenţiază anemie severă (5-8 g/dl); uneori se întâlnesc valori şi mai mici ale hemoglobinei (chiar Hb < 2 g/dl).

Fig. 13.5. β-talasemie majoră. Bolnav în vârstă de 9 ani. Facies caracteristic. Proeminenţa oaselor malare, craniu înalt, „în turn".

Este de subliniat că nu există crize acute de deglobulizare (ca în microsferocitoză), ci deficitul de sinteză a Hb duce la o scădere progresivă a valorilor Hb.

Frotiul de sânge periferic este caracteristic, fiind evidente hematiile hipocrome cu aspect de hematii în „semn de tras la ţintă" şi poikilocitoza. Eritrocitele au forme bizare, cu variaţie mare a taliei hematiilor, anulocite. Numărătoarea leucocitelor arată valori pseudoleucemice (30.000-35.000/mm^3).

De fapt, în aceste cifre este inclus, pe lângă numărul de leucocite, şi numărul crescut de eritroblaşti. Eritroblaştii din sângele periferic au întotdeauna la origine focare de eritropoieză extramedulară.

Talasemia homozigotă este un exemplu de anemie hipocromă hipersideremică. Deşi anemia are o componentă hemolitică, ea este în principal hiporegenerativă, astfel că numărul de reticulocite nu depăşeşte 2-8%.

Numărul de trombocite nu este modificat, dar bolnavii splenectomizaţi prezintă trombocitoză şi un număr crescut de eritroblaşti (300-500/100 leucocite). *Măduva osoasă* este intens hiperplazică, cu predominenţa netă a seriei eritroblastice. Datorită deficitului relativ de acid folic, unii eritroblaşti au aspect megaloblastic. Diagnosticul se susţine prin electroforeza hemoglobinei, care evidenţiază valori crescute ale HbF (30-60% pentru formele homozigote) sau ale HbA_2 (3,6% la formele heterozigote). Dacă se pune diagnosticul de homozigot de talasemie, se obişnuieşte să se testeze ambii părinţi (care sunt întotdeauna heterozigoţi). Deşi supravegherea hematologică ar trebui să prevadă testarea populaţională, pentru depistarea tuturor heterozigoţilor şi un sfat genetic eficient, costul unei astfel de acţiuni nu este încă asumat de nici o ţară din lume, chiar şi acolo unde gena talasemică este mai frecventă decât în România. Se poate recurge la diagnostic prenatal, prin recoltarea de sânge fetal, dar metoda nu este încă în uz în ţara noastră.

Alte examene de laborator au doar rol adjuvant. Acestea sunt: radiografia de craniu, care evidenţiază o îngroşare marcată a diploiei şi spiculi radiali (craniu în perie), ecocardiografia, care evidenţiază caracterele unei cardiomiopatii secundare (hemocromatoză miocardică), ECG, necesară pentru identificarea tulburărilor de ritm.

Diagnosticul de β-talasemie majoră se susţine fără dificultăţi, dacă există date de anamneză familială pozitivă, anemie cronică hipocromă hipersideremică, valori crescute ale HbF determinate prin electroforeza Hb şi un tablou clinic sugestiv.

Talasemia minoră (heterozigotă) poate fi asimptomatică sau tabloul clinic se reduce la anemie hipocromă cronică, de obicei nediagnosticată şi considerată feriprivă, dar care „nu răspunde" la terapia marţială. Electroforeza Hb tranşează diagnosticul ($HbA_2 > 3,5\%$). Recunoaşterea cazurilor de talasemie minoră permite sfatul genetic şi reducerea probabilă a cazurilor de talasemie majoră („supravegherea hematologică").

Tratamentul β-talasemiei majore. Anemia Cooley este determinată genetic şi, deocamdată, tratamentul este suportiv.

Terapia genetică ar putea fi o eventualitate terapeutică în următorul deceniu, pentru că eficienţa tuturor terapiilor încercate până acum este decepţionantă.

Fiind o anemie hiporegenerativă şi hemolitică cronică, singura soluţie terapeutică o constituie transfuziile repetate de masă eritrocitară, care să permită menţinerea valorii Hb peste 9 g/dl.

S-a vorbit de tehnica hipertransfuziilor, care au drept scop menţinerea unor valori de hemoglobină care să depăşească 11 g/dl. În felul acesta, se evită insuficienţa cardiacă, tulburările de creştere, hepatosplenomegalia pseudotumorală prin focare de eritropoieză extramedulară, hipersplenismul. Copilul va primi transfuzii la interval de maximum 4 săptămâni, doza medie anuală recomandată

fiind de 250 ml/kg/an. Hb nu trebuie să scadă sub 11 g/dl. Bolnavul primeşte astfel şi un exces de fier transfuzional, care se depune în ţesuturi, alături de fierul rezultat din hemoliza şi eritropoieza ineficientă.

Regimul de hipertransfuzii va trebui cuplat obligatoriu cu terapie permanentă cu medicamente chelatoare de fier. Desferioxamina B (Desferal) în doză de 20-40 mg/kg/zi se poate administra intravenos, intramuscular sau subcutanat. Recent, au fost introduse preparate orale de chelatori de fier care simplifică mult administrarea îndelungată a produsului, sau există posibilitatea de administrare subcutanată a chelatorilor de fier, cu pompa de perfuzie, la domiciliul pacientului, în timpul somnului, cu un ritm lent de 6-8 ore (noaptea), de 5-6 ori pe săptămână. Terapia cu chelatori de fier este considerată eficientă dacă nivelul feritinei serice este menţinut între 300-1000 µg/ml. Doza iniţială de Desferal nu va fi mai mare de 500 mg şi va fi urmată de monitorizarea eliminării fierului în urină. Administrarea i.v. presupune prudenţă deoarece s-au constatat accidente. Administrarea subcutanată pare cea mai lipsită de riscuri, de aceea se acceptă a fi practicată şi la domiciliu, fără supraveghere medicală nemijlocită.

Splenomegalia marcată creşte necesitatea transfuziilor deoarece determină distrucţia şi sechestrarea hematiilor transfuzate. Splina mare generează hipersplenism. Deşi nu aduce beneficiul din microsferocitoza ereditară, splenectomia din talasemia majoră reduce necesitatea transfuziilor (şi deci, aportul crescut de fier transfuzional). Ea devine oportună după vârsta de 5-6 ani, iar măsurile de prevenire a infecţiilor sunt comune oricărui bolnav splenectomizat în copilărie. Indicaţia de splenectomie devine operantă atunci când necesarul de transfuzii depăşeşte 250 ml/kg/an, pentru menţinerea unei valori a Hb peste 11 g/dl.

Transfuzia de hematii tinere este o altă metodă de rărire a necesarului de transfuzii. Se încearcă, cu rezultate incerte, transplantul de măduvă osoasă, modalitate terapeutică extrem de scumpă, dar se pare că doar terapia genetică va aduce rezolvarea eficientă a cazurilor.

Prognosticul bolnavilor este grav, supravieţuirile peste vârsta adolescenţei notându-se numai în cazurile de hipertransfuzii asociate cu chelatori de fier. Preţul îngrijirii acestor cazuri este cu greu suportat de către familie şi societate, de aceea diagnosticul prenatal este de extremă importanţă dar încă neoperant în ţara noastră. Regimul de hipertransfuzie şi transplantul de măduvă au rezultate şi preţ de cost comparabile.

Anemii hemolitice prin deficit enzimatic

Definiţie: stări patologice caracterizate prin alterarea calitativă sau cantitativă a enzimelor eritrocitare, având drept consecinţă scăderea duratei de viaţă a eritrocitului, ceea ce se exprimă clinic prin crize hemolitice. Au fost numite anemii hemolitice nesferocitare (pentru a fi deosebite de anemia hemolitică Minkowski-Chauffard).

Există peste 20 de tipuri de enzimopatii ereditare, dintre care deficitul de piruvatkinază interferă calea metabolică anaerobă Embden-Mayerhof, iar deficitul de G6PD calea aerobă a şuntului hexozomonofosfat.

Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD) eritrocitară

Această enzimopatie eritrocitară ereditară este responsabilă de o entitate clinică cu personalitate distinctă, cea mai frecventă şi detectabilă prin tehnici de laborator intrate în uz în ţara noastră.

Boală ereditară transmisă X-linkat, are expresie clinică completă la băieţi (homozigoţi) şi la fetele homozigote; fetele heterozigote sunt asimptomatice, dar purtătoare ale tarei. Ca şi talasemia, este mai răspândită în ţările din jurul Mării Mediterane, dar şi în Orientul Mijlociu, Asia de Sud-Est, aria ei de răspândire fiind, ca şi în cazul talasemiei, suprapusă peste cea a malariei, considerându-se că oferă, ca şi talasemia, un avantaj selectiv. În aceste zone, deficitul enzimatic interesează 20-24% dintre indivizi.

În ţara noastră au fost semnalate cazuri, în special în varianta enzimatică B (mediteraneeană, caracteristică populaţiei albe), care corespunde unui deficit funcţional sever (activitate enzimatică sub 1%).

Mecanismul hemolizei. Criza hemolitică este declanşată de contactul cu substanţe sau medicamente cu acţiune oxidantă. În condiţiile unei activităţi enzimatice scăzute (determinată genetic), intraeritrocitar apar produşi de degradare oxidativă a hemoglobinei, care precipită intracelular, favorizând distrucţia prematură a eritrocitelor (hemoliza).

Manifestări clinice. Între crizele hemolitice, bolnavul nu are semne de boală şi este normal din punct de vedere hematologic. În perioadele hemolitice (induse de substanţe cu acţiune oxidantă), numărul hematiilor şi cantitatea de hemoglobină (Hb) scad brutal (Hb < 5 g/dl) şi se instalează paloarea subicterică, specifică crizelor hemolitice. Dacă hemoliza a fost foarte brutală şi a avut loc intravascular, se instalează hemoglobinuria, deficitul de G6PD eritrocitară fiind cea mai comună cauză de hemoglobinurie acută la copil. Puseul hemolitic este autolimitat, dar (în formele cu deficit enzimatic foarte sever) autolimitarea hemolizei nu este foarte sigură şi se asociază şi factori agravanţi, ca deficitul enzimatic leucocitar.

Severitatea puseului depinde de gradul de deprimare a activităţii enzimatice şi de doza de medicament inductor. Următoarele medicamente şi substanţe chimice induc crize hemolitice purtătorilor deficitului de G6PD eritrocitar (lista nu este exhaustivă).

- Antipiretice: antipirina, amidopirina, aspirina, fenacetina;
- Sulfamide: sulfizoxazol, sulfanilamida;
- Acidul nalidixic, nitrofurantoina;
- Naftalina.

Următoarele medicamente şi substanţe chimice au acţiune hemolizantă facultativă:

- Clorochina, chinina, quinacrina (dintre antimalarice);
- Acidul acetilsalicilic;
- Anilina;
- Vitamina C;
- Vitamina K sintetică.

Aceste ultime grupe de substanţe şi medicamente vor fi evitate, sau vor fi prescrise cu prudenţă copiilor cu deficit de G6PD eritrocitar.

În fine, există unele infecţii virale (gripa, hepatita, mononucleoza infecţioasă) care pot şi ele declanşa hemoliza. *Favismul* este o formă clinică a deficitului eritrocitar de G6PD, care defineşte o criză hemolitică brutal declanşată prin inhalarea polenului sau prin ingestia boabelor de *Vicia fava* (o anumită specie de fasole).

Mai rar, deficitul enzimatic eritrocitar se manifestă în perioada neonatală. Cea mai obişnuită cauză declanşatoare a hemolizei este administrarea vitaminei K sintetice pentru profilaxia bolii hemolitice a nou-născutului. Mai pot interveni hipoxia şi acidoza, comune în patologia neonatală.

Examene paraclinice. În cursul crizei hemolitice sunt constatate toate modificările caracteristice deglobulizării acute brutale: scăderea bruscă a cantităţii de Hb, cu creşterea numărului de reticulocite; leucocitele şi trombocitele rămân nemodificate ca număr. Frotiul de sânge periferic arată anemie normocromă, normocitară, prezenţa de corpusculi Heinz. Diagnosticul se susţine prin determinarea cantitativă a enzimei G6PD (n = 6,63 ± 1,10 UI/g Hb). Determinarea enzimei eritrocitare imediat după criza hemolitică poate evidenţia valori fals normale, deoarece hematiile tinere care repopulează masa de hematii circulante au un nivel crescut de G6PD; aşa se şi explică autolimitarea crizei hemolitice. Testele Beutler şi Brewer sunt utilizate pentru determinări calitative ale activităţii enzimatice (sunt de interes istoric; prin aceste metode au fost diagnosticate primele cazuri de deficit de G6PD eritrocitară în ţara noastră, în anii '60). Bilirubina indirectă poate creşte în cursul crizelor hemolitice, iar hemoglobinuria asociată cu retenţie azotată caracterizează crizele de hemoliză brutală, care au loc intravascular.

Tratamentul crizei hemolitice este substitutiv, cu transfuzie de sânge izogrup, asigurarea diurezei, în cazurile care asociază hemoglobinurie. În deficitele enzimatice moderate, puseul hemolitic este autolimitat şi nu necesită întotdeuna transfuzii.

Teoretic, crizele hemolitice pot fi reduse la zero dacă se practică o profilaxie corectă, care constă în evitarea contactului cu medicamente sau droguri cu acţiune oxidantă. Ancheta familială sau anamneza sunt extrem de importante. Fiecare bolnav şi familia acestuia trebuie să posede o listă completă a tuturor substanţelor care pot declanşa criza hemolitică. În practică, nu este un lucru simplu, pentru că, din cauza deficitului enzimatic leucocitar asociat, bolnavul evoluează cu episoade acute virale repetate, cu creşteri mari şi repetate de temperatură, care sunt greu de combătut (deoarece majoritatea medicamentelor antipiretice se află pe lista substanţelor formal interzise). Nu pare plauzibil, dar majoritatea crizelor hemolitice descrise la sugar şi nou-născut în ţara noastră se datoresc contactului cu naftalina!

Anemii hemolitice de cauză extrinsecă (dobândite)

Anemii hemolitice dobândite neimune

În această categorie este inclus un grup heterogen de anemii în care distrugerea eritrocitului are loc prin factori extrinseci, extraeritrocitari, fără intervenţia unui mecanism imunologic. Eritrocitul este normal structural, dar intervin factori exogeni care îl fragilizează, făcându-l vulnerabil. Distrugerea hematiilor poate avea loc intravascular (posibilă asociere cu hemoglobinuria) sau la nivelul SRE. Principalele mecanisme de distrugere a hematiei pot fi grupate astfel:

- agresiune mecanică: hemoglobinuria de marş, valve prostetice intracardiace;
- agresiune chimică: intoxicaţii diverse (toxicul acţionează asupra membranei eritrocitare); unele substanţe biologice (veninuri de şerpi) pot avea efecte asemănătoare;
- agresiune fizică: arsuri întinse (efectul căldurii excesive).

Sindromul hemolitic uremic (SHU)

SHU (Gasser, 1955) a fost descris ca o triadă simptomatică constând din anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie şi insuficienţă renală acută (IRA). În multe tratate de pediatrie, SHU este prezentat la capitolul de IRA. În acest manual, SHU va fi prezentat în acest subcapitol, pentru a exemplifica anemiile hemolitice neimune.

Boală a sugarului şi copilului mic (1-4 ani), SHU este cea mai frecventă cauză de IRA la vârstele mici, deşi au fost cazuri comunicate inclusiv la vârsta adultă.

Se descriu două forme clinice, şi anume o *formă clinică tipică,* postenteritică, şi o *formă atipică,* neprecedată de simptomatologie digestivă.

Etiologie. Forma tipică a SHU urmează unui episod enterocolitic sever, după un interval de 7-10 zile. Este unanim acceptat că infecţia digestivă care precede SHU este produsă de către *Escherichia coli* enteropatogen 0157H7, care are particularitatea că secretă verotoxină (*verotoxin product Esch. Coli-VTEC*). Verotoxina este o citotoxină cu efect citopatic ireversibil asupra celulelor vero (celule renale din rinichiul de maimuţă verde africană). Verotoxina are acţiune similară toxinei Shiga produsă de germeni de tip *Shigella disenteriae tip I.* Verotoxina produce diaree, colită hemoragică şi SHU idiopatic, care se dezvoltă după aproximativ 7 zile de la debutul enterocolitei. Sezonul de elecţie al bolii este cel

estival. S-au descris mici epidemii de SHU prin consumul de produse lactate preparate din lapte pasteurizat din care s-a izolat verotoxina.

Forma atipică nu urmează unui episod diareic şi reprezintă doar 10% dintre cazurile de SHU. Spre deosebire de forma precedentă, este mai puţin bine înţeleasă ca mecanism de producere dar se constată tendinţa sa la recurenţă. O formă particulară de SHU a fost descrisă după infecţia cu *Streptococcus pneumoniae* producător de neuraminidază, substanţă responsabilă de apariţia hemolizei, a trombocitopeniei şi a IRA. În această subformă clinică s-a descris şi afectare hepatică, cu creşterea valorilor transaminazelor.

Patogenie. S-a presupus şi s-a demonstrat că patogenia IRA din SHU s-ar datora legării verotoxinei de celulele mezangiale glomerulare, cu efect delator asupra funcţiei renale şi de inhibiţie a mitogenezei celulare. Experimental, s-a dovedit la microscopia cu imunofluorescenţă legarea verotoxinei purificate VT 1 de celulele mezangiale.

Manifestări clinice. Modalităţile de debut cel mai frecvent întâlnite sunt anuria (44%), oliguria (27%), convulsiile (24%), hipertensiunea arterială (23%) sau coma (6,6%). În paralel, evoluează paloarea şi purpura. Urmărirea prospectivă a cazurilor care au prezentat SHU în copilărie a demonstrat că nu există o corelaţie între severitatea clinică şi prognosticul pe termen lung, acesta corelându-se exclusiv cu extensia afectării histologice renale (microangiopatie glomerulară trombotică şi necroză corticală parcelară). Nu este exclus ca unii dintre foştii bolnavi cu SHU în prima copilărie să dezvolte IRC după 20 de ani. Nu s-au constatat diferenţe evolutive între formele tipice şi atipice de boală, cu excepţia faptului că formele atipice manifestă tendinţă la recurenţa episoadelor. Manifestările extrarenale (în special cele neurologice, cum sunt convulsiile), pot fi uneori ameninţătoare de viaţă. Sindromul neurologic se poate manifesta prin somnolenţă, apatie, iritabilitate, ataxie, comă.

Examene de laborator. Semnele clinice care au dat numele sindromului (SHU) pot fi obiectivate de către datele de laborator. Astfel, sindromul de retenţie azotată este sever, fiind asociat cu acidoză metabolică şi modificări ale sedimentului urinar de tip nefritic. După reluarea diurezei se poate identifica proteinurie marcată, cu nivele caracteristice chiar sindromului nefrotic. Sindromul de retenţie azotată şi dezechilibrele hidroelectrolitice caracteristice unui bolnav anuric constituie adesea indicaţie pentru dializă extrarenală. Modificările hematologice constau în anemie hemolitică brutal instalată, cu test Coombs negativ (neimună), iar pe frotiu se pot identifica aspecte morfologice compatibile cu anemia microangiopatică (hematii fragmentate, schizocite şi, clasic descrise, hematii „în coajă de ou spart"). Hemoliza poate fi obiectivată de creşterea valorii reticulocitelor, creşterea lacticdehidrogenazei serice. Trombocitele scad şi sunt în număr variabil, dar trombocitopenia nu se corelează cu durata, severitatea şi evoluţia bolii. Leucocitoza cu valori mari pare să reprezinte un marker de evoluţie severă. Se poate pune în evidenţă verotoxina în scaunul bolnavilor, folosind pentru identificare PCR (*polymerase chain reaction*).

Prognosticul SHU poate fi sever. Înaintea de folosirea extensivă a metodelor de epurare extrarenală, mortalitatea era de 5-40%. Recent, unele comunicări semnalează mortalitate zero, dacă se recurge la toate mijloacele terapeutice care ne stau la dispoziţie. Se pare că administrarea de antibiotice în perioada acută a enterocolitei favorizează eliberarea verotoxinei şi dezvoltarea SHU. Prognosticul pe termen lung a fost deja comentat.

Tratament. SHU este o urgenţă terapeutică. Tratamentul este simptomatic şi are în vedere în special IRA. În acest sens, restricţia aportului parenteral de lichide va fi strict adaptată diurezei. Se pot astfel controla hipertensiunea arterială şi edemul celebral, care se află la originea manifestărilor neurologice. Oligoanuria persistentă şi imposibilitatea controlului valorilor tensiunii arteriale şi al echilibrului hidroelectrolitic cumulează criterii pentru dializa extrarenală. Fiind vorba de copii mici, se recurge de obicei la dializă peritoneală, dar şi la hemodializă. Aceste metode de epurare extrarenală au schimbat radical prognosticul acestor cazuri. Transfuziile de masă eritrocitară se impun dacă anemia este severă. Alte variante de tratament, recomandate de-a lungul timpului, nu au rezistat în arsenalul terapeutic (corticoterapia, heparinoterapia, streptokinaza, aspirina, prostaciclina). Plasmafereza se poate dovedi utilă pentru depăşirea fazei acute a bolii dar cele mai spectaculoase ameliorări se obţin prin dializă extrarenală. Recent, se discută efectul terapeutic al unor medicamente care blochează acţiunea toxinei la nivelul tractului gastrointestinal (Chromosorb) sau care neutralizează verotoxina (Starfish).

Anemii hemolitice autoimune

Anemiile hemolitice autoimune (AHAI) sunt anemii dobândite, extracorpusculare, cu autoanticorpi antieritrocitari îndreptaţi împotriva polizaharidelor de suprafaţă (anticorpi la rece) sau împotriva proteinelor sistemului antigenic Rh (anticorpi la cald).

Clasificarea AHAI este dificilă. Se poate utiliza criteriul tipului de anticorpi. Aceştia pot fi definiţi prin reactivitatea termică (calzi, reci) şi prin abilitatea de a lega complementul (incompleţi, compleţi). Serurile monospecifice permit identificarea structurii lor (IgG, IgM, complement). Un alt criteriu de clasificare, destul de simplist dar util în practica clinică, împarte AHAI în primare şi secundare.

Anemiile hemolitice autoimune primare

1. AHAI cu anticorpi la cald;
2. Hemoglobinuria paroxistică la rece;
3. Boala aglutininelor la rece.

Anemiile hemolitice autoimune secundare, din:

1. Boli sistemice: LES, sclerodermie, ARJ;
2. Boli maligne: boala Hodgkin, limfom nehodgkinian;
3. Imunodeficienţa primitivă sau dobândită;
4. Infecţii: *Mycoplasma hominis,* virus Epstein Barr, virus citomegalic;
5. Induse medicamentos.

Caracteristic pentru AHAI este pozitivarea testului Coombs, prin care se detectează la suprafaţa hematiei anticorpii şi complementul. Hemoliza imună este încadrată în tipul II de hipersensibilitate Coombs. Anticorpii IgM acţionează împotriva polizaharidelor de suprafaţă ale eritrocitelor prin activarea complementului. Anticorpii eritrocitari pot fi transmişi pasiv (izoimunizare, transfuzii) sau pot fi produşi de organismul propriu (autoanticorpi).

Mecanismul hemolizei imune este variat, AHI (anemia hemolitică imună) denumind un grup heterogen de boli. Se vor enumera principalele modalităţi:

1. Boala hemolitică a nou născutului prin izoimunizare Rh exemplifică perfect AHI prin anticorpi IgG îndreptaţi împotriva antigenului eritrocitar D. Secvenţa este următoarea: sensibilizarea mamei, agresiune eritrocitară fetală, urmată de boala hemolitică neonatală. Hemoliza este autolimitată, iar anticorpii sunt izoanticorpi transmişi pasiv de la mamă la făt. Această entitate clinică a fost tratată în capitolul „Neonatologie";

2. Accidentul post transfuzional este, de asemenea, AHI, anticorpii fiind transmişi în timpul transfuziei. Se întâlneşte la subiecţii non-0, care au primit cantităţi mari de sânge, plasmă, masă trombocitară sau crioprecipitat, produse care aduc o cantitate mare de hemolizine, anticorpi ce pot reacţiona imun cu antigenul eritrocitar de suprafaţă; în acest caz, hemoliza este autolimitată.

Mai frecvente, mai severe şi mai interesante din punct de vedere fiziopatologioc sunt *anemiile hemolitice autoimune (AHAI).* Distrugerea hematiilor se face de către autoanticorpi, organismul nemairecunoscându-şi propriile hematii ca *self.* Această situaţie, aparent paradoxală, poate surveni în următoarele împrejurări:

1. Idiopatic;
2. AHAI secundare infecţiilor virale, virusurile putând altera membrana hematiei, încât aceasta este recunoscută ca străină (*non-self*) şi deci antigenică pentru sistemul imun, care declanşează sinteza de autoanticorpi;
3. AHAI secundare unor boli în care există o tulburare a supravegherii imune, cum sunt: LES, bolile limfoproliferative, bolile imunodeficitare;
4. AHAI prin sensibilizare la medicamente. Există trei tipuri de sensibilizare de acest tip, şi anume:
   a. Medicamentul este adsorbit pe membrana eritrocitară. Apar anticorpi împotriva medicamentului, iar reacţia antigen-anticorp este mediată de complement. Penicilinele şi cefalosporinele realizează acest tip de sensibilizare;
   b. Medicamentul şi anticorpii formează complexe imune care sunt adsorbite pe suprafaţa hematiei. Liza hematiei este mediată prin activarea complementului, iar acest tip de reacţie este realizat de fenacetină şi chinidină;
   c. Medicamentul absorbit pe membrana eritrocitului induce o scădere a toleranţei imune, posibil prin stimularea limfocitului T. Aceasta are ca efect formarea de anticorpi împotriva altor antigene eritrocitare de grup. În această variantă fiziopatologică anticorpii nu mai sunt îndreptaţi împotriva medicamentului, ci împotriva antigenelor de suprafaţă ale hematiei normale. Ei pot distruge hematia, intervenţia complementului fiind necesară. Acest tip de reacţie de sensibilizare este realizat de α-metildopa.

AHAI pot fi produse de două tipuri de autoanticorpi:

- autoanticorpi care reacţionează cu antigenul la cald (37°C). Sunt asociaţi mai frecvent anemiilor postinfecţioase virale sau bolilor autoimune. Anemia apare mai ales prin *clearance*-ul accelerat al hematiilor sensibilizate de către macrofagele splinei, mai mult decât prin liza mediată prin complement;
- autoanticorpi care reacţionează cu antigenul la rece, sub 37°C. Aceştia se găsesc în titruri mult mai mari decât precedenţii (uneori 1/30.000). Autoanticorpii sunt IgM, care fixează strâns molecula complementului. Titrurile mari favorizează hemoliza intravasculară cu hemoglobinurie, deoarece reacţia antigen-anticorp are loc în sângele periferic (în anotimpul rece). Distrucţia hematiei este mediată de complement. Infecţia cu *Mycoplasma pneumoniae* se însoţeşte de acest tip de autoanticorpi.

Manifestări clinice. Cea mai frecventă AHAI întâlnită la copil este AHAI cu anticorpi la cald, cunoscută în pediatria clasică ca anemia Lederer-Brill. Boala este caracteristică sugarului şi copilului mic. Episodul hemolitic este precedat de o infecţie acută virală, de obicei respiratorie. Tabloul clinic este brutal şi zgomotos. Brusc, se instalează febră, paloare impresionantă, subicter, splenomegalie moderată şi, dacă hemoliza a fost severă şi a avut loc intravascular, urini închise la culoare prin hemoglobinurie. Răspunsul cardiovascular secundar anemiei depinde de brutalitatea şi severitatea episodului. Prostraţia şi apatia, anorexia şi, uneori, durerile abdominale însoţesc tabloul clinic.

În practica clinică am întâlnit de mai multe ori alte tipuri de anemii (sferocitoză ereditară, β-talasemie majoră, anemie feriprivă) asociate cu AHAI. Această asociere, aparent paradoxală dar nu excepţională, îngreunează diagnosticul şi complică atitudinea terapeutică.

Examene paraclinice. Hemoglobina scade brusc la 5-6 g/dl, reticulocitele cresc (peste 50% din hematiile circulante), trombocitele şi leucocitele nu sunt obişnuit alterate. Bilirubina indirectă îşi creşte valoarea, în timp

ce haptoglobina serică şi-o scade. Măduva osoasă arată hiperplazie eritroblastică.

Diagnostic imunohematologic. Complementul seric poate fi scăzut, iar testul Coombs este pozitiv. Dacă există mai puţin de 500 de molecule de anticorpi IgG fixate la suprafaţa hematiei, testul Coombs poate fi fals negativ.

Examenul paraclinic esenţial pentru demonstrarea AHAI este testul antiglobulinic (testul Coombs, descris în anul 1945).

Testul Coombs direct identifică prezenţa autoanticorpilor fixaţi pe suprafaţa hematiilor, iar *testul Coombs indirect* – prezenţa autoanticorpilor în serul bolnavului. Deoarece aceste teste nu sunt suficient de sensibile, s-au imaginat ameliorări de tehnică. Astfel, dacă se utilizează *seruri policlonale,* se identifică prezenţa gamaglobulinelor şi a complementului pe suprafaţa eritrocitelor. Aglutinarea se cercetează la 4°C şi la 37°C. Etapa următoare a investigaţiei utilizează *antiseruri specifice* pentru IgG şi complement (fracţiunea C_3b).

Identificarea IgG pe suprafeţele hematiilor semnifică *autoanticorpi la cald.* Aceştia se ancorează bine pe suprafaţa eritrocitelor, fără a fi necesară prezenţa complementului (anticorpi incompleţi). Fiind aderenţi de hematii, ei nu mai sunt regăsiţi în ser, testul Coombs indirect fiind negativ. Autoanticorpii IgG (la cald) sunt îndreptaţi împotriva proteinelor sistemului Rh. Eritrocitele sensibilizate cu IgG sunt sechestrate şi distruse în splină.

Identificarea IgM pe suprafaţa hematiilor semnifică *autoanticorpi la rece.* Aceştia se leagă de suprafaţa eritrocitului prin intermediul complementului (anticorpi compleţi). Abilitatea autoanticorpilor IgM de a lega complementul este esenţială, prezenţa acestuia crescând rolul distructiv al anticorpilor.

Dacă, prin serurile monospecifice, a fost identificată doar fracţiunea C_3b a complementului, aceasta este o dovadă indirectă de existenţă a anticorpilor din categoria IgM sau a anticorpilor bifazici Donath-Landsteiner.

Există situaţii clinice în care anticorpii antieritrocitari IgM se găsesc în cantitate mică (sublitică), dar şi în aceste cazuri activarea complementului decurge rapid şi este urmată de *clearance*-ul din circulaţie al acestor celule sensibilizate, deoarece eritrocitele care au C_3b ataşat pe suprafaţă se unesc cu macrofagele (celulele Kupfer din ficat) care au un receptor specific pentru C_3b, realizându-se eliminarea acestor celule sensibilizate. Dar ataşamentul de macrofage nu este permanent şi, dacă fagocitoza nu a avut loc, molecula de C_3b este clivată în C_3c şi C_3d, eritrocitele ajung din nou în circulaţie şi, în continuare, pot avea o durată de viaţă aproape normală; ele devin astfel „protejate" de eventualitatea ataşării unor noi molecule de C_3b şi, deci, de distrugere intra- sau extravasculară.

Infecţia cu *Mycoplasma hominis* se află la originea unor cazuri pediatrice de AHAI cu anticorpi la rece, favorizând producerea de IgM. Spre deosebire de IgG, IgM au specificitate pentru polizaharidele de suprafaţă ale eritrocitului (sistemul I/i).

În cazul Ac bifazici Donath-Landsteiner, testul Coombs indirect este negativ şi sunt necesare procedee speciale pentru identificare.

În tabelul 13.2. sunt prezentate sintetic caracterele autoanticorpilor la cald şi la rece. În cadrul diagnosticului imunohematologic, cercetarea anticorpilor antivirali (IgM specifici antirubeolici, antivirus citomegalic sau antivirus Epstein-Barr) se impune, pentru excluderea etiologiei infecţioase.

Tratament. Principalul obiectiv terapeutic este tratamentul substitutiv, care să minimalizeze impactul anemiei severe şi brutale asupra funcţionalităţii altor organe. AHAI foarte severă poate conduce la deces. Cea mai dificilă problemă este găsirea unui flacon de sânge perfect compatibil cu sângele bolnavului, altfel existând riscul agravării hemolizei. Se recurge la transfuzarea de hematii spălate şi resuspendate, administrate într-un ritm foarte lent. Dificultăţile legate de transfuzie ţin de faptul că autoanticorpii realizează o „panaglutinare *in vitro*". Se alege sângele cu cea mai mare compatibilitate la testele *in vitro* şi se administrează cantităţi mici, minimum necesare pentru a face faţă situaţiei; în nici un caz nu se urmăreşte corectarea totală a valorilor hemoglobinei.

Tabel 13.2. Caracteristicile autoanticorpilor antieritrocitari (după R.E. Warre, R. Wendell – 1998).

	Aglutinine la cald	Hemoglobinuria paroxistică la rece	Aglutinine la rece
Izotipul imunoglobulinei	IgG	IgG	IgM
Reactivitate termică	37°C	4°C	4°C
Fixarea complementului	variabil	da	da
Testul antiglobulinic (Coombs)	+	+	+
4°C		IgG, C_3	C_3
37°C	IgG+C_3	C_3	C_3
Titrul plasmatic	scăzut, absent	moderat	ridicat
Hemolizine	fără	da	variabil
Sediul distrugerii hematiilor	splina	intravascular	ficat, intravascular
Tratament	corticoterapie, splenectomie	corticoterapie	plasmafereză, evitarea frigului

Corticoterapia este tratamentul de elecţie. Iniţial se administrează doze mari de hemisuccinat de hidrocortizon (150 mg/zi i.v.), metilprednisolon sau dexametazonă. În continuare se administrează prednison, în doze generoase de 2-3 mg/kg/zi, putându-se creşte doza chiar la 6 mg/kg/zi în cazurile foarte severe. Boala manifestă tendinţă la autolimitare în câteva săptămâni sau luni şi ideal este să se reuşească să se acopere toată această perioadă cu doza minimă de prednison, necesară şi suficientă în cazul unui tratament de întreţinere. Doar AHAI cu anticorpi la cald manifestă răspuns terapeutic bun la corticoterapie, formele cu anticorpi la rece fiind corticorezistente.

După trei săptămâni de tratament intensiv, dacă nu există răspuns terapeutic care să anunţe vindecarea (creşterea numărului de reticulocite), se vor aduce în discuţie şi alte modalităţi terapeutice, cum ar fi splenectomia. Splenectomia se efectuează numai în cazurile sigur corticorezistente şi dacă prin marcarea hematiilor cu ^{51}Cr s-a dovedit că splina este sediul hemolizei. În formele rebele de boală se poate încerca medicaţia energică imunosupresivă, cu medicamente de tip azathioprină (Imuran) şi ciclofosfamidă.

Plasmafereza este de încercat în cazurile severe cu aglutinine la rece, cunoscând însă preţul de cost extrem de ridicat al acestei manevre salvatoare.

Din fericire, majoritatea bolnavilor cu AHAI din pediatrie dezvoltă forme postinfecţioase, evoluează favorabil, iar fenomenele hemolitice au tendinţa spontană de autolimitare în timp.

HEMOGLOBINURIA

Hemoglobinuria semnifică prezenţa hemoglobinei libere în urină, căreia îi conferă o culoare roşie vie (diferită de cea din hematurie, clasic comparată cu „spălătura de carne"). Hemoglobinuria este un semn rar întâlnit în pediatrie, mult mai rar decât hematuria şi, de obicei, se asociază cu marele *accident hemolitic intravascular*. În mod normal, există un minimum de hemoliză intravasculară care explică cele 5 mg/dl hemoglobină liberă din plasmă (extraglobulară). Hemoglobina extraglobulară circulă legată de o haptoglobină serică (α_2 glicoproteină), sintetizată de către ficat, care are rol de transportor şi face parte din grupul reactanţilor de fază acută.

Nivelul ei seric este de 30-150 mg/dl, iar capacitatea ei de transport este de 125 mg Hb. Structura haptoglobinei este determinată genetic şi se descriu 12 variante, cu configuraţie diferită pentru homozigoţi (Hp^1/Hp^1, Hp^2/Hp^2), sau heterozigoţi (Hp^1/Hp^2). Există şi o variantă Hp^0, care exprimă absenţa congenitală a haptoglobinei (fără manifestări clinice).

O moleculă de haptoglobină poate lega reversibil două molecule de hemoglobină (dimerul α, β). Complexul hemoglobină-haptoglobină este eliminat din plasmă de către sistemul reticulo-histiocitar şi nu poate depăşi filtrul glomerular din cauza dimensiunii moleculei. Când cantitatea de hemoglobină extraglobulară din plasmă depăşeşte disponibilităţile de transport ale haptoglobinei (125-128 mg), hemoglobina „liberă" traversează membrana glomerulară şi poate fi regăsită în urină. *Clearance*-ul glomerular al hemoglobinei este de 5 ml/minut. Există o reabsorţie tubulară a hemoglobinei urinare, dificil de apreciat, care se traduce prin hemosiderinurie secundară, consecutivă metabolizării hemoglobinei de către celulele tubulare (care ulterior se descuamează în arborele urinar). Există afectare renală secundară hemoglobinuriei, având patogenie variată. Se invocă rolul obstrucţiei mecanice a tubilor renali cu cilindri de hemoglobină, dar şi existenţa leziunilor tubulare, legate de scăderea irigaţiei renale, consecutive anemiei brutal instalate în urma hemolizei.

Hemoglobinuria este demonstrabilă la o parte dintre bolnavii cu hemoliză intravasculară gravă. În funcţie de gradul hemoglobinuriei, urina are culoare roz, roşie, brună sau neagră.

Marile entităţi hemolitice cronice întâlnite în pediatrie (sindroamele talasemice, sferocitoza ereditară, izoimunizarea Rh la nou născut) *nu se însoţesc de hemoglobinurie,* hemoliza având loc la nivelul sistemului reticuloendotelial. Etiologia hemoglobinuriei este prezentată în tabelul 13.3.

În continuare, vor fi trecute în revistă unele dintre cauzele de hemoglobinurie la copil.

Hemoglobinuria de marş (descrisă în 1981 de Fleisher) este o eventualitate rar întâlnită în pediatrie, fiind constatată uneori la adolescenţi – băieţi, după efort fizic susţinut (mers sau fugă pe drumuri lungi şi accidentate, după meciuri de karate sau dansuri moderne susţinute timp îndelungat). Se datorează unei hemolize intravasculare traumatice. S-a discutat îndelung dacă stresul extrinsec ar fi singurul responsabil, sau este vorba şi de o anomalie intraeritrocitară asociată. Hemoglobinuria de marş apare întotdeauna după un efort fizic, este asimptomatică sau se însoţeşte de senzaţie de arsură la nivelul membrelor. Anemia nu este de obicei demonstrabilă (volumul hematiilor hemolizate în paroxism nu depăşeşte 6-40 mm^3). Hematiile bolnavului nu au nici un fel de particularitate morfologică. Recent, s-a demonstrat o anomalie intrinsecă a membranei globulare, care creşte susceptibilitatea hematiilor la traumatismul mecanic.

Hemoglobinuria paroxistică la rece (*à frigore*) a fost descrisă de Donath şi Landsteiner. Apare la copil după unele boli virale cum sunt: varicela, parotidita epidemică, rujeola şi mononucleoza infecţioasă şi constă din apariţia urinilor închise la culoare (hemoglobinurie) după expunerea la temperaturi scăzute; aceste urini se însoţesc (neobligatoriu) de dureri abdominale sau la nivelul membrelor, crampe musculare, greţuri sau vărsături. Gradul expunerii la frig şi timpul necesar apariţiei acestor fenomene variază de la individ la individ.

Anemia apare datorită unor anticorpi cu acţiune la cald-rece, care induc hemoliza.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) are o situaţie privilegiată în rândul hemoglobinuriilor, prin personalitatea clinică particulară şi interesantele dispute pe care le ocazionează, referitor la interferenţa cu un grup de boli hematologice.

HPN este definită ca o anemie hemolitică cronică, dobândită, rară, de etiologie necunoscută, caracterizată prin hemoliză intravasculară cronică, însoţită uneori de hemoglobinurie şi tromboze venoase cu sedii particulare. Caracteristice acestei anemii sunt scăderea duratei de viaţă a eritrocitelor, scăderea acetilcolinesterazei eritrocitare, paralelă cu gravitatea bolii, scăderea activităţii fosfatazei alcaline leucocitare şi, mai ales, creşterea sensibilităţii eritrocitelor (şi a tuturor celulelor sanguine) la acţiunea litică a complementului, în absenţa unor anticorpi. Eritrocitele au un defect dobândit de membrană, ceea ce le face sensibile la factorii prezenţi în mod normal în plasmă, care induc hemoliza. Este singurul tip de anemie hemolitică în care reticulocitele sunt mai sensibile la distrucţie decât hematiile adulte. Aceasta explică scăderea relativă a numărului lor în contrast cu gradul de hemoliză şi hipercelularitatea medulară caracteristică acestui sindrom. Supuse acţiunii litice a complementului, plachetele sanguine sunt distruse excesiv, eliberează tromboplastina plachetară şi condiţionează apariţia fenomenelor trombotice cu sedii neobişnuite (tromboza venelor hepatice, a venelor splenice, a venelor cerebrale sau a venei porte). Există o relaţie între aceste tromboze şi durerile abdominale care însoţesc episoadele hemolitice. 50% dintre bolnavii cu HPN mor prin fenomene trombotice. Infecţiile repetate întâlnite la aceşti bolnavi sunt în parte explicate prin granulocitopenie sau disabilitatea funcţională a granulocitelor. Hemoliza din HPN poate fi declanşată de infecţii, vaccinări, administrarea parenterală de Fe, reacţii la medicamente sau cauze necunoscute. Gravitatea clinică este variabilă, boala fiind caracterizată prin recăderi şi remisiuni. Acestea sunt condiţionate de procentul de celule de tip HPN. Se descriu trei populaţii de eritrocite: celule HPN de tip I care au o sensibilitate normală la acţiunea complementului, celule HPN de tip II, care sunt sensibile la 1/4 din valoarea complementului şi celule HPN de tip III care sunt sensibile la 1/15 din cantitatea de complement aflată în plasmă. Variabilitatea clinică este determinată de procentul acestor celule (care poate varia între 2-90% din totalul eritrocitelor bolnavului). Hemoglobinuria este paroxistică şi nocturnă la numai 30% dintre bolnavi, contrar descrierii *princeps* a bolii, făcută de Marchiafava şi Micheli în 1930.

Dacă unii bolnavi prezintă crize recurente de hemoglobinurie, care poate fi uneori paroxistică şi nocturnă, alţi bolnavi nu au avut niciodată hemoglobinurie francă şi sunt diagnosticaţi numai prin examene de laborator.

Ceea ce se ştie mai puţin este aceea că există afectare renală constant asociată cu HPN, atât nefrologică cât şi urologică, atât anatomică cât şi funcţională. Expresia clinică a afectării renale constă în hematurie (distinctă şi hemoglobinurie) şi proteinurie. Se consideră că acestea apar datorită microtrombozelor renale vasculare, care realizează microinfarcte renale şi necroze papilare. Funcţia renală este interferată de depozitele tubulare de hemosiderină (neîntâlnite în alte organe, deşi este vorba de o anemie hemolitică cronică). Convulsiile şi modificările EEG care se pot asocia cu HPN sunt explicate prin microtrombozele cerebrale. Hemoglobinuria poate determina insuficienţă renală acută în plin puseu hemolitic, iar prin microinfarcte renale repetate se poate instala insuficienţă renală cronică.

Diagnosticul de HPN va fi evocat în orice anemie hemolitică „cu evoluţie ciudată", în orice asociere de pancitopenie în sângele periferic cu hipercelularitate medulară, la care se demonstrează un număr relativ mic de reticulocite, neconcordant cu gradul hemolizei. Caracteristice sunt scăderea acetilcolinesterazei eritrocitare, scăderea fosfatazelor alcaline leucocitare, testul HAM (cu ser acidifiat) pozitiv, testul cu sucroză (Harman

Tabel 13.3. Etiologia hemoglobinuriei la copii.

Hemoliză acută intravasculară	*Test Coombs negativ*	– anemie prin deficit de G6PD eritrocitară; – sindrom hemolitic uremic; – hemoliza bacteriană; – hemoliza mecanică (valva Starr); – hemoglobinuria de marş.
	Test Coombs pozitiv	– anemie hemolitică cu autoanticorpi (la cald, la rece, sau la cald-rece); – hemoglobinuria paroxistică la rece; – hemoliza post-transfuzională.
Hemoliză cronică intravasculară (hemoglobinurie paroxistică nocturnă)	*Anemii aplastice*	– constituţională: - idiopatică; - postagresiune chimică; - postiradiere.
	Mielofibroza	
	Eritroleucemie	

Jenkins), testul cu ser acidifiat şi trombină (Crosby), testul lizei prin anticorpi (Dacie şi Lewis), testul rezistenţei la căldură (Hegglin şi Mayer). Hemosiderinuria (testul cu albastru de Prusia pozitiv) este constantă.

Tratamentul HPN este simptomatic. Se recomandă evitarea transfuziilor cu sânge total care aduc un surplus de complement şi precipită hemoliza. Uneori, corticoterapia are efect favorabil, dar nu se ştie mecanismul prin care interferă boala. În cazul apariţiei fenomenelor trombotice, heparinoterapia este justificată. Prin hemosiderinurie cronică, bolnavii pot să dezvolte anemie feriprivă, dar în aceste cazuri este de evitat administrarea de Fe parenteral. Unele cazuri răspund la terapia cu androgeni.

HPN este o boală primitivă sau un defect secundar în diferite boli hematologice? Se ştie că HPN însoţeşte diferite stări de diseritropoieză medulară (anemii aplastice congenitale sau dobândite, mielofibroză). În toate aceste eventualităţi este afectată celula hematopoietică stem, care formează o clonă celulară anormală, rezultând eritrocite cu defect de membrană, foarte sensibile la acţiunea litică a complementului aflat în mod normal în plasmă.

Anemia aplastică, HPN şi leucemia acută ar fi expresia clinică a aceleiaşi boli a celulei hematopoietice stem. HPN rezultă din repopularea măduvei cu o clonă celulară anormală, care nu are caracter de malignitate; dacă clona celulară proliferează malign, bolnavul dezvoltă leucemie acută. Există multe asemănări între aspectul hematologic (sânge periferic sau măduvă osoasă) din anemia aplastică, HPN şi stările preleucemice (în definirea actuală a sindromului, HPN ar putea fi omologată ca o stare preleucemică, pentru că atât anemia aplastică cât şi mielofibroza evoluează în timp spre leucemie acută). Dacă la aceste fapte adăugăm observaţia că în HPN se pot asocia şi anomalii structurale cromozomiale, definiţia stării preleucemice se completează.

SPLENOMEGALIA, HIPERSPLENISMUL ŞI INDICAŢIA DE SPLENECTOMIE

Hipersplenismul

Sindromul hipersplenic este definit prin următoarele criterii:

1. Splenomegalie;
2. Citopenie (afectare a uneia, a două sau a tuturor liniilor celulare sanguine);
3. Hiperplazia măduvei hematopoietice, interesând toate seriile;
4. Corectarea citopeniei după splenectomie.

Deci, este vorba de pancitopenie periferică cu măduvă hipercelulară, de origine splenică. Orice splină mărită de volum poate conduce la sindrom hipersplenic.

Funcţia de rezervor pentru sânge şi elemente figurate pe care o deţine splina pare neglijabilă la individul normal, dar capătă un rol patologic indiscutabil în hipertrofiile splenice foarte importante. Sectorul vascular creşte proporţional cu splenomegalia. Creşte astfel capacitatea splinei de acumulare a elementelor figurate (20% dintre eritrocite). O perioadă de sechestrare prelungită în splină duce la fragilizarea şi distrugerea hematiilor normale (în condiţiile în care nu prezentau nici un fel de anomalii anterioare). Trombocitopenia este consecinţa stagnării plachetelor sanguine într-o splină mărită de volum, mai degrabă decât a distrucţiei acestora. Leucopenia este mai puţin bine explicată, limfocitele nefiind afectate de o splină mare. În splenomegalii, *pooling*-ul („băltirea") trombocitelor atinge 50-90% din masa trombocitară. Tulburarea de distribuţie a trombocitelor este insuficientă pentru a explica trombocitopenia, în ciuda unei producţii medulare adecvate. Deci, o splină mărită de volum are o capacitate crescută de sechestrare a elementelor figurate, realizând o creştere a *turnover*-ului celular.

Există numeroase clasificări ale cauzelor de splenomegalie la copil, dar cea mai cunoscută în lumea medicală este următoarea:

1. Splenomegalia infecţioasă: infecţii bacteriene (septicemii cu germeni banali, febra tifoidă, endocardita bacteriană), infecţii virale (mononucleoza infecţioasă, hepatita, rubeola), infecţii parazitare (malaria, toxoplasmoza, chistul hidatic);

2. Splenomegalia din boli de colagen: lupus eritematos sistemic, artrita reumatoidă juvenilă, sarcoidoza;

3. Splenomegalia congestivă, secundară sindromului de hipertensiune portală. Aceasta se poate datora unui blocaj subhepatic (malformaţii congenitale şi cavernoame de venă portă, tromboză sau tromboflebită de venă portă), blocaj intrahepatic (ciroză, inclusiv prin atrezie de căi biliare intra- sau extrahepatice; fibroză hepatică congenitală) sau unui blocaj suprahepatic (boala veno-ocluzivă hepatică sau sindromul Budd-Chiari);

4. Splenomegalia din tezaurismoze (boala Gaucher, Niemann Pick, mucopolizaharidoza, amiloidoza);

5. Splenomegalia hematologică (sferocitoza ereditară Minkowski-Chauffard, sindroamele talasemice, în special β-talasemia homozigotă, izoimunizarea Rh, anemiile hemolitice autoimune, purpura trombocitopenică cronică, osteopetroza, boala Albers-Schönberg, boala granulomatoasă cronică);

6. Splenomegalia în boli neoplazice: leucemia mieloblastică acută şi cronică, leucemia acută limfoblastică (inconstant), stadiul tardiv al limfoamelor maligne, histiocitoza cu celule Langerhans;

7. Splenomegalii izolate: chiste splenice, limfangioame, tumori benigne.

Singurul tratament eficace al sindromului splenomegalic este cel etiologic, dar acesta este operant doar în cazul splenomegaliilor infecţioase. În cazul splenomegaliilor care asociază hipertensiune portală, se va avea în vedere splenectomia. Splenectomia are şi alte indicaţii,

în bolile hematologice sau maligne, care vor fi enumerate în cele ce urmează.

Indicaţiile splenectomiei la copil

Există cinci grupe de afecţiuni care beneficiază de splenectomie şi anume: anemii hemolitice, purpure trombocitopenice, hipersplenism de orice cauză, hipertensiune portală cu splenomegalie (± hipersplenism), splenomegalii tumorale din tezaurismoze.

Anemiile hemolitice. Indicaţia de splenectomie se recomandă în mai multe entităţi clinice, dar rezultatele obţinute şi modalităţile prin care se acţionează favorabil sunt diferite, în funcţie de etiologia anemiei.

Microsferocitoza ereditară Minkowski-Chauffard are cea mai comună indicaţie de splenectomie. Hiperhemoliza are sediu splenic şi este consecinţa anomaliei morfologice a hematiei. Dacă există certitudinea diagnosticului, indicaţia splenectomiei va fi făcută fără rezerve, chiar dacă frecvenţa episoadelor acute de deglobulizare nu pare alarmantă. Vârsta optimă este 6-10 ani, se va evita efectuarea intervenţiei înainte de 3 ani sau la nou-născut. Rezultatele splenectomiei în microsferocitoza ereditară sunt remarcabile.

β-talasemia homozigotă (boala Cooley). Indicaţia splenectomiei intră în discuţie în cazul splenomegaliei enorme, care nu-şi micşorează volumul, chiar dacă se accelerează ritmul transfuziilor. În aceste cazuri, devine evident hipersplenismul hemolitic, constând din accelerarea ritmului de distrugere a hematiilor transfuzate şi creşterea nevoilor transfuzionale ale unui copil talasemic cunoscut. Asocierea leucopeniei şi trombocitopeniei constituie argumente suplimentare. Postsplenectomie se înregistrează o scădere a necesităţii transfuziilor.

Din grupa altor anemii, splenectomia îşi găseşte indicaţie în anemiile hemolitice autoimune, la care corticoterapia nu a dat rezultate sau care prezintă recăderi la întreruperea tratamentului cortizonic. Se are în vedere nu numai suprimarea sediului preferenţial al hemolizei, ci şi a organului producător de anticorpi.

Purpura trombocitopenică imunologică. Indicaţia de splenectomie devine necesară dacă nu se obţine vindecarea după 6 luni de corticoterapie. De notat că în aceste cazuri splina nu este întotdeauna mărită de volum. Trebuie demonstrat că trombocitopenia se datorează hiperdistrucţiei periferice şi că sediul acesteia este splina. După o evoluţie de peste 6 luni, şansele unei vindecări spontane scad apreciabil. Selectarea bolnavilor pentru intervenţie este dificilă, decizia operatorie definitivă fiind luată după explorarea izotopică cu ^{51}Cr şi demonstrarea splinei ca sediu electiv de distrucţie a trombocitelor.

Hipertensiunea portală. Dacă obstacolul se află la nivelul venei splenice, în apropierea hilului, splenectomia este singurul tratament al acestei anomalii. În splenomegaliile voluminoase asociate cu pantocitopenie (rezultată din diluţie, sechestrare şi distrucţie celulară), splenectomia se asociază deviaţiei porto-cave, contându-se pe ameliorarea echilibrului hematologic şi hemostatic. Atunci când anastomoza care se realizează este de tip spleno-renal, splenectomia devine o intervenţie de necesitate. Splenectomia se prescria aproape sistematic în limfomul Hodgkin, încă din momentul punerii diagnosticului. Indicaţia se avea în vedere bilanţul extensiei bolii şi eradicarea ei. Această atitudine nu mai este acceptată în unanimitate în ultimii ani.

Consecinţele splenectomiei

1. Hematologice:

– hiperplachetoza (maximă după 15 zile, cu tendinţă de normalizare spre 3 luni);

– hiperleucocitoza cu polinucleoză (maximă după o săptămână, cu descreştere în săptămânile următoare), eliberarea în circulaţie a hematiilor cu corpi Jolly, Heinz, sau

– poliglobulie moderată tranzitorie. Splenectomia bolnavilor cu β-talasemie homozigotă este urmată de eritroblastoză, care poate atinge 50.000/mm^3.

2. Infecţioase. Se datoresc rolului splinei în apărarea antiinfecţioasă, rol reprezentat de activitatea macrofagică a celulelor reticulare şi de prezenţa celulelor imunocompetente secretoare de imunoglobuline. Funcţia imunitară a splinei este mai importantă în copilărie, de aceea splenectomia la vârstă mică poate avea consecinţe severe (riscul este estimat la 7%).

Pneumococul este germenele cel mai frecvent incriminat, tropismul meningeal este net (37%), urmat de septicemii (21%), pneumonii (22%), pericardite acute (6%). Majoritatea acestor infecţii apar în primul an după splenectomie (64% dintre cazuri), restul în al doilea an după operaţie. Caracterul fudroiant al infecţiei nu este excepţional, ca şi gravitatea deosebită a tabloului clinic. Riscul este cu atât mai mare, cu cât copilul este mai mic, înaintea vârstei de cinci ani înregistrându-se cazurile cele mai redutabile. Rolul bolii de bază (care a condus la splenectomie) nu pare a avea importanţă în declanşarea accidentului infecţios.

Pentru prevenirea acestor complicaţii infecţioase s-a conceput o întreagă strategie profilactică, care se recomandă tuturor copiilor splenectomizaţi. Au fost recomandate vaccinarea antipneumococică (Pneumo 23, vaccin conjugat antipneumococic) şi antimeningococică, ca şi imunizarea împotriva *Haemophilus influenzae*. Se adaugă profilaxia zilnică cu antibiotic de tip penicilină orală, care reduce incidenţa infecţiilor pneumococice cu 84%. Vârsta la care se sistează această profilaxie (peste 5 ani) este stabilită empiric, neexistând date exacte în această direcţie.

Tratamentul viguros al oricărei boli acute febrile se va avea în vedere la orice copil splenectomizat.

PATOLOGIA HEMOSTAZEI

Plan de investigaţii în tulburările hemostazei

Diagnosticul de sindrom hemoragic se stabileşte pe date anamnestice, clinice şi paraclinice. În etapa clinico-anamnestică putem afla o serie de date care vor sugera diagnosticul.

Anamneza: momentul debutului afecţiunii orientează asupra caracterului ei congenital sau dobândit, natura spontană sau provocată a simptomelor şi existenţa unor afecţiuni similare în istoricul familiei; de asemenea, anamneza oferă informaţii asupra unor stări patologice coexistente (afecţiuni hepatice, boli renale, patologie malignă), ca şi asupra administrării unor medicamente cu implicaţii în hemostază;

Examenul fizic dă indicii asupra etapei de hemostază perturbată; prezenţa peteşiilor, a echimozelor şi a sângerărilor superficiale spontane sau survenite după traumatisme minore, a gingivoragiilor şi a epistaxisului sugerează perturbarea fazei vasculo-plachetare; debutul precoce posttraumatic sau postoperator pledează în acelaşi sens; hemoragiile profunde intracavitare, intratisulare şi intraviscerale cu debut posttraumatic, uneori întârziat, ca şi sângerarea incoercibilă de la nivelul unei soluţii de continuitate vasculară, pledează pentru perturbarea fazei de coagulare.

A doua etapă de investigaţii, legate de contextul clinic relavat, presupune teste de evaluare globală a principalelor etape ale hemostazei (vasculo-plachetară, coagularea şi fibrinoliza), teste ce vor orienta explorările ulterioare către un domeniu restrâns, relevant ca patologie. Aceste teste sunt utile şi concludente pentru diagnostic, când respectă următoarele:

- condiţia de „*à jeun*" a bolnavului;
- recoltare „curată", fără traumatizare vasculară şi/sau eritrocitară şi fără stază venoasă;
- existenţa unei probe martor pentru eliminarea variaţiilor legate de tehnica de execuţie şi de reactivi;
- eşalonarea testelor, în prima fază efectuându-se testele orientative de etapă de hemostază afectată şi într-o a doua fază efectuându-se testele analitice pentru a preciza cu exactitate defectul existent.

A. Explorarea hemostazei primare ţine cont de o serie de factori vasculari, plachetari şi plasmatici. Testele utilizate ajută de obicei la excluderea unor anomalii trombocitare sau a unui deficit de factori plasmatici şi sunt reprezentate de testul garoului (Rumpel-Leed) şi de timpul de sângerare.

1. Faza vasculară

Testul garoului cercetează fragilitatea capilară, prin aplicarea manşetei tensiometrului la nivelul braţului şi realizarea unei presiuni în manşetă egală cu tensiunea arterială medie a bolnavului, pe o perioadă de 5 minute; apariţia, pe aria unui cerc cu diametrul de 2 cm, a mai puţin de 10 peteşii semnifică o rezistenţă vasculară normală; 10-20 peteşii definesc un test Rumpel-Leed slab pozitiv (+); 20-30 de peteşii un test pozitiv (++) şi peste 30 de peteşii un test intens pozitiv (+++).

Timpul de sângerare, estimat după metoda Duke (N = 2-4 minute) sau metoda Ivy (N = 1-6 minute) dă informaţii asupra hemostazei primare; prelungirea sa ţine prioritar de anomalii ale peretelui vascular sau ale trombocitului (boala von Willebrand şi, foarte rar, coagulopatiile severe).

2. Faza plachetară

Investigarea trombocitelor este extrem de importantă pentru stabilirea etiologiei unui sindrom hemoragipar. Numărul total al trombocitelor periferice este de 250.000 ± 50.000/mm^3 şi ele au o durată de viaţă de 10 zile. În sângele periferic, aproximativ 70% dintre trombocite se găsesc grupate, aglutinate în grupuri de 2-5 elemente, restul fiind sechestrate în splină şi mobilizate în funcţie de nevoi. Numărul de trombocite este păstrat normal ca urmare a unui echilibru între producţia de megacariocite şi ritmul de distrugere a trombocitelor. Astfel, purpura trombocitopenică idiopatică, caracterizată prin megacariocitoză crescută şi trombocite periferice în număr mic, sugerează un mecanism de distrucţie patologică, în timp ce megacariocitele absente sau reduse în măduva unui leucemic indică drept cauză deficitul de producţie. În splenomegaliile importante, megacariograma şi durata de viaţă anormală a trombocitelor sugerează o sechestrare splenică importantă. Testele de apreciere a trombocitelor sunt reprezentate de:

- evaluarea aspectului morfologic al trombocitelor (mărime, formă, tinctorialitate, structură) ca şi a adezivităţii, agregării plachetare şi a factorului 3 plachetar (FP3);
- determinarea duratei de viaţă a plachetelor (scurtarea duratei de viaţă ca expresie a unor alterări funcţionale);
- studiul modificărilor ultrastructurale ale plachetelor (alterări funcţionale).

Retracţia cheagului (normal la 4 ore = 48-64%) evaluează activitatea plachetelor în ultima fază a coagulării, fiind dependentă de numărul de trombocite, rezultatul modificându-se când acestea sunt sub 100.000/mm^3.

Pentru evitarea unor eventuale erori legate de prezenţa eritrocitelor, se preferă măsurarea retracţiei cheagului plasmatic, a cărei valoare normală este mai mare de 25%.

B. Explorarea hemostazei secundare. Pentru evaluarea etapei de coagulare se întreprind două categorii de explorări: unele adresate coagulabilităţii globale, altele adresate explorării celor trei secvenţe ale procesului de coagulare (tromboplastinoformarea, trombinoformarea, fibrinoformarea).

1. Metode globale:

- Timpul de coagulare a sângelui total este un test simplu, însă puţin sensibil, fiind adresat procesului integral al coagulării, începând de la FXII şi până la formarea fibrinei (valori normale: 6-12 minute);

- Timpul Howell (timpul de coagulare a plasmei oxalatate sau citratate), cu valori normale între 1,5 şi 2,5 minute, este un test de elecţie pentru controlul terapiei cu heparină şi pentru decelarea anticoagulanţilor circulanţi;
- Consumul de protrombină (TCP) are valori normale peste 45 secunde. Scurtarea TCP arată remanenţa de protrombină neconsumată şi evidenţiază un proces de coagulare defectuos. Defectul poate ţine fie de trombocite, fie de factorii plasmatici ce intră în procesul de generare a tromboplastinei.

2. Metode analitice:

a. Explorarea căii extrinseci (exogene) a coagulării

- Timpul Quick (N: 12-15 minute) este o metodă de explorare a factorilor coagulării din sistemul extrinsec, în prezenţa tromboplastinei tisulare în exces. Rezultatele se pot exprima şi în procente, prin raportarea la plasma-martor normală, a cărei activitate este de 100%.

Factorii complexului protrombinic au următoarele valori normale:

- FV: 25-30 secunde
- FVI: 20-30 secunde
- FVII şi IX: 30-40 secunde
- FX şi XI: 14-16 secunde
- Trombotestul Owren măsoară simultan factorii II, VII, IX, X. Se consideră o alungire a trombotestului la valori mai mici de 50%.

b. Explorarea căii intrinseci (endogene) a coagulării:

- Timpul de tromboplastină parţială (PTT) sau timpul de cefalină; valori normale: 1,5-2,5 minute. Este similar timpului Howell, însă adausul de tromboplastină parţială asigură lipsa acestui tip de FP3. Este alterat în deficitul de factori VIII, IX, X, XI, XII şi I;
- Timpul de cefalină-kaolin (PTTK) sau timpul de tromboplastină activată – valori normale: 45-60 secunde – înlătură dependenţa de factori XII şi XI prin adaosul de kaolin. Este un test valoros şi pentru hemofilie;
- Testul generării de tromboplastină (TGT): metoda este foarte valoroasă pentru că poate determina tipul de hemofilie, deficitele factorilor XI şi XII şi anticoagulanţii circulanţi. Valori normale: 8-12 secunde.
- Determinarea specifică a factorilor VIII, IX, XI, XII: rezultatele sunt exprimate în procente, prin referire la o plasmă-martor normală, care are o activitate de 100%;
- Timpul de trombină este timpul de coagulare a plasmei oxalatate sau citratate, în prezenţa unei cantităţi precis cunoscute de trombină. Explorează ultima fază a coagulării, cu excepţia FXIII şi măsoară viteza de formare a trombinei. Valori normale: 26 ± 4 secunde. Este dependent de cantitatea şi calitatea fibrinogenului, ca şi a anticoagulanţilor ultimei etape a coagulării;
- Dozarea fibrinogenului: valori normale: 200-400 mg/dl;
- Activarea FXIII: dispariţia rapidă în 5-15 minute a cheagului semnifică lipsa totală a F XIII; dispariţia până la 2 ore de la începutul retracţiei indică o deficienţă parţială, integritatea cheagului după 2 ore indică un nivel normal de FXIII.

c. Explorarea fibrinolizei:

- Timpul de liză a cheagului euglobulinic normal: 180 ± 30 secunde pentru sexul feminin şi 150 ± 30 secunde pentru sexul masculin;
- Punerea în evidenţă a produşilor de degradare a fibrinei (PDF), consecinţa acţiunii plasminei asupra fibrinei şi fibrinogenului.

Purpurele trombocitopenice

Sunt boli hemoragice provocate de scăderea numărului de trombocite circulante. Deficitul trombocitar produce tulburări complexe, cu implicaţii atât asupra permeabilităţii capilare, cât şi asupra procesului de coagulare.

Constituie cauza cea mai frecventă a exteriorizării spontane a hematiilor în derm, adică a purpurei. Purpurele trombocitopenice pot fi simple, atunci când afectează numai tegumentul (echimoze, peteşii), dar de obicei este vorba de purpure hemoragice, în care purpura cutanată se asociază cu hemoragii mucoase (epistaxis, gingivoragii şi menoragii) sau viscerale (digestive, renale, oculare, cerebro-meningeale).

Trombocitopeniile pot fi produse prin două mecanisme fundamentale:

- *periferice:* distrucţie, consum, sechestrare a trombocitelor în circulaţie;
- *centrale:* producţie medulară anormală.

Clasificarea purpurelor plachetare

A. Trombocitopenice

1. Scăderea duratei de viaţă a plachetelor:

a. boli mediate imun:
   - PTI (purpura trombocitopenică imună);
   - boli de colagen (LES);
   - medicamente: acetazolamida, digitoxina, clorotiazida, chinina, hidroxiclorochina, PAS, rifampicina, ristocetina, difenihidantoina;
   - septicemii;
   - izoimunizări fetomaterne, posttransfuzionale;
b. coagularea intravasculară diseminată (CID);
c. sindromul hemolitic-uremic (SHU);
d. purpura trombocitopenică idiopatică;
e. sindromul Wiskott-Aldrich.

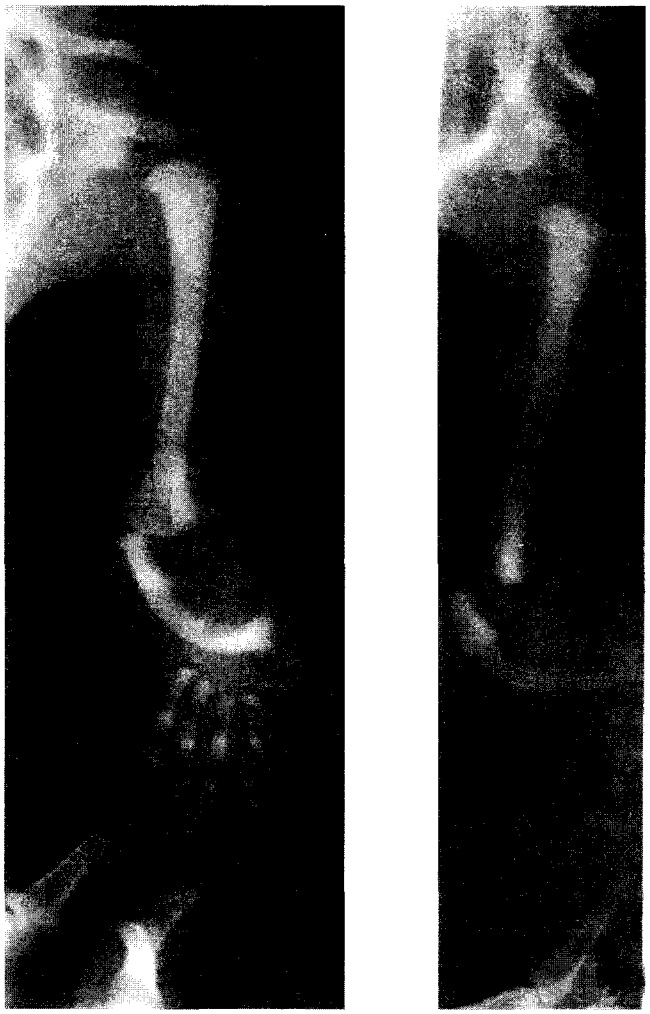


Fig. 13.6. Sindromul trombocitopenie/absenţa radiusului. Radiografie de membru superior care evidenţiază absenţa radiusului într-un caz de trombocitopenie congenitală.

2. *Scăderea producţiei plachetare medulare:*
   a. boli maligne (leucemie, neuroblastom);
   b. infecţii virale (HIV), bacteriene;
   c. medicamente: citostatice, tolbutamida, clorotiazida;
   d. anemie aplastică, anemie Fanconi, agenezia radiusului;
   e. anemie megaloblastică;
   f. osteopetroza;
   g. histiocitoza cu celule Langerhans;
   h. agenţi fizici şi chimici: radiaţii ionizate, benzen, etanol.
3. *Sechestrarea plachetelor:*
   a. splenomegalie congestivă;
   b. hemangiome mari (sindrom Kassabach-Merritt);
   c. tezaurismoze cu splenomegalie (Niemann-Pick, Gaucher).

B. Tulburări ale funcţiilor plachetare:

1. *Constituţionale:*
   a. modificări ale adezivităţii plachetare:
      – sindromul Bernard-Soulier;
      – sindromul pseudo-von Willebrand;
   b. tulburări de activare:
      – anomalii ale fluxului de Ca^{2+};
      – sindromul Montreal;
   c. deficit de secreţie a proteinelor adezive:
      – sindromul trombocitelor cenuşii.
   d. deficit de elaborare a granulelor dense;
   e. deficit de agregare plachetară:
      – trombastenia Glanzmann.
   f. deficit de factor plachetar 3.
2. *Acute, induse de medicamente:* aspirină, antihistaminice, fenotiazine, glicerol, carbenicilină, cefalosporine.

Purpura trombocitopenică imunologică (PTI)

PTI este o boală a copilului şi a adultului tânăr care comportă în definiţia ei:

- manifestări hemoragice cutaneo-mucoase şi viscerale;
- trombocitopenie sub 100.000/mm^3, determinată de distrugerea exagerată a trombocitelor în periferie;
- număr normal sau crescut de megacariocite în măduva hematogenă.

Termenul vechi de „idiopatic" este valabil pentru cel mult 50% dintre cazuri, în care nu se poate determina o cauză precisă a distrugerii plachetelor în periferie.

Deşi păstrează unele caractere clinice şi hematologice comune, PTI apare mai ales ca un sindrom în care se separă mai multe forme etiopatogenice de cauză cunoscută, pe lângă formele idiopatice. Indiferent de etiologie, se pot distinge forme clinice acute şi cronice.

Etiopatogenie. PTI este consecinţa distrucţiei trombocitare periferice excesive, legată de un proces imunologic; se caracterizează prin formarea de anticorpi antitrombocitari, care în forma cronică sunt autoanticorpi.

Această afirmaţie se bazează pe următoarele observaţii:

- 50-60% dintre cazurile de PTI sunt precedate, cu 2-21 de zile înaintea debutului clinic, de o infecţie virală. Cele mai frecvent întâlnite sunt: infecţiile respiratorii nespecifice, rubeola, infecţia cu virus Epstein-Barr sau virus citomegalic, rujeola, varicela. Boala apare mai frecvent în perioada în care şi incidenţa acestor infecţii este mai crescută*; trombocitele dispar rapid din circulaţie, probabil printr-un mecanism extrinsec, deoarece trombocitele normale transfuzate bolnavilor cu PTI sunt distruse rapid după administrare;
- distrugerea trombocitelor se datorează unui factor plasmatic: plasma bolnavului cu PTI transfuzată subiecţilor sănătoşi determină trombocitopenie importantă;
- factorul plasmatic trombocitopenizant a fost identificat în aproximativ 70-80% dintre cazuri ca fiind o globulină de tip IgG;

* S-au notat cazuri de PTI după vaccinarea antirubeolică la adolescente.

- starea măduvei şi eficacitatea splenectomiei pledează pentru ipoteza autoimună: splina este sediul anticorpogenezei;
- mecanismul autoimun este demonstrat de asocierea cu alte boli autoimune ca: anemie hemolitică autoimună (sindromul Evans), LES, limfoame maligne, sindromul Wiskott-Aldrich.

PTI acută. ***Tablou clinic.*** Apare în majoritatea cazurilor la copii în vârstă de 2-8 ani, în 50-60% dintre cazuri la 2-3 săptămâni după o intercurenţă infecţioasă (virală), în special rubeolă.

Debutează de obicei dramatic, în plină stare de sănătate. În general, primele manifestări sunt cutanate (echimoze, peteşii), afectând orice regiune a tegumentului, dar mai ales membrele inferiore. Hemoragiile sunt spontane (fig.13.7. – A şi B).

Se adaugă apoi gingivoragii şi epistaxis. În formele clinice grave apar hemoragii genitale (meno-metroragii) şi digestive. În cazurile foarte grave, hemoragiile pot avea cele mai variate sedii: oculare, meningiene, cerebrale etc. Hemartrozele nu se observă niciodată şi nici hematoamele intramusculare.

Splenomegalia este minoră şi apare la 5-10% dintre cazuri. La bolnavii cu splenomegalie netă ne vom îndoi de caracterul „idiopatic" al purpurei trombocitopenice, în aceste cazuri intrând în discuţie: LES, leucemia, boala Gaucher.

Elemente clinice de gravitate sunt considerate asocierea la debut sau pe parcursul evoluţiei a unei purpure difuze ce interesează şi abdomenul, a bulelor hemoragice bucale, a hemoragiei retiniene ce anunţă accidentul hemoragic major – hemoragia cerebro-meningee.

Factorii agravanţi ai stării clinice sunt:

- vârsta pubertară;
- deteriorarea vasculară asociată ce favorizează şi agravează sângerarea;
- infecţiile bacteriene sau virale concomitente ce cresc riscul hemoragic;
- consumul de aspirină;
- alte anomalii asociate ale hemostazei: prezenţa de anticoagulanţi circulanţi, insuficienţa hepatocelulară responsabilă de diminuarea factorilor de coagulare plasmatici.

Fig. 13.7. **A.** Purpură trombocitopenică acută. Se observă echimoze periorbitar stâng, cu aspect de „copil bătut", peteşii la nivelul toracelui şi tamponament nazal pentru epistaxis sever. **B.** Echimoze şi peteşii la nivelul membrelor inferioare într-un caz de purpură trombocitopenică acută. Ca şi în imaginea precedentă, tabloul clinic sugerează aspectul de echimoze posttraumatice („copil bătut").

Examene de laborator

Hemograma relevă trombocitopenie sub 100.000/mm^3, putând ajunge sub 20.000/ mm^3. Rarele trombocite întâlnite pe frotiu sunt anormale: mici sau, dimpotrivă, gigante. Intensitatea hemoragiilor nu este proporţională cu cifra plachetelor; faptul se datorează fie intervenţiei posibile a unor factori antiplachetari, fie valorii funcţionale inegale a plachetelor rămase. La un număr de trombocite sub 50.000/mm^3, timpul de sângerare, retracţia cheagului, testul Rumpel-Leed şi consumul de protrombină sunt constant alterate. În rest, hemograma este normală, la sub 20% dintre cazuri fiind prezente: leococitoză, neutrofilie, eozinofilie, anemie.

Indicele de megatrombocite (diametrul mai mare de 2,5 μm), ca expresie periferică a unei megacariocitopoieze accelerate, este de 38,5% (normal: 10,8 ± 3,1%).

Medulograma evidenţiază o megacariocitopoieză exagerată, cu devierea la stânga a megacariogramei (megacariocite mari). Nu este obligatorie a fi efectuată în formele de PTI acută de obicei autolimitate, ci doar dacă există elemente clinice sau paraclinice care o impun.

Megacarioblaştii şi promegacariocitele (elemente tinere) reprezintă 50-75% din seria megacariocitară (normal: 15-25%), în timp ce megacariocitele formatoare de trombocite scad sub 10-15% (normal: 35-45%). Seriile eritrocitare şi granulocitare sunt normale. Eozinofilia prezentă este de bun augur.

Studiul hemostazei relevă următoarele modificări:
- pozitivarea testului garoului;
- timp de sângerare alungit peste 4-8 minute;
- timp de coagulare normal;
- retracţia cheagului incompletă sau absentă;
- timp de consum de protrombină diminuat;
- timp parţial de tromboplastină normal;
- timp de protrombină normal.

Studiul măduvei osoase devine obligatoriu dacă nu poate fi exclusă o trombocitopenie secundară.

Pentru demonstrarea etiologiei virale se cercetează anticorpii IgG şi IgM împotriva celor mai frecvente virusuri implicate în etiologia PTI (virus rubeolic, virus citomegalic, virus Epstein-Barr). Valorile crescute ale IgM specifice pledează pentru această etiologie.

PTI cronică. ***Tablou clinic.*** Este mai puţin frecventă ca la adult. Are un debut mai puţin dramatic, de obicei progresiv, şi evoluează în pusee repetate. În perioada de criză, plachetele scad foarte mult (30.000-80.000/mm^3), durata de viaţă a trombocitelor este scurtată, evoluţia este prelungită, autoîntreţinută. Iniţial nu se poate spune dacă este vorba de PTI acută sau cronică şi numai urmărirea copilului şi constatarea unui număr mic de trombocite după > 6 luni de evoluţie permite includerea cazului în acest diagnostic (tabelul 13.4.).

Manifestările hemoragice sunt mai uşoare şi mai puţin importante decât în forma acută. Rareori sunt multiple. Purpura cutanată este semnul cel mai frecvent, deşi oricare din hemoragiile menţionate la forma acută pot surveni izolat. Numai evoluţia prelungită plasează bolnavul în categoria PTIC.

Boala se caracterizează prin prezenţa de anticorpi de tip IgG, sintetizaţi predominant în splină (greu de identificat), de aceea PTIC a mai fost denumită şi purpură autoimună trombocitopenică.

Purpura se asociază uneori cu alte boli autoimune:
- anemia hemolitică;
- LES;
- tiroidita autoimună;

Tabel 13.4. Principalele caracteristici ale celor două forme de PTI

Caracteristici	PTI acută	PTI cronică
Incidenţa maximă	2-6 ani (copii)	20-50 ani (adulţi)
Distribuţia pe sexe	Egală	F:M = 3:1
Incidenţa sezonieră	Iarna, primăvara	(-)
Infecţie în antecedente	≈80% (cu 1-3 săptămâni înainte)	Neobişnuită
Boli autoimune asociate (LES etc.)	Neobişnuită	Comună
Debutul sângerării	Brutal	Insidios
Bule hemoragice în cavitatea bucală	În cazuri severe	Absente de obicei
Număr plachete	< 20.000/mm^3	30-80.000/mm^3
Eozinofilie, limfocitoză	Comune	Rare
Nivelul IgA	Normal	Scăzut
Ac antiplachetari antiGP V antiGP IIb/IIIa	 Frecvent Rar	 Absenţi Frecvent
Durata	2-6 săptămâni; rar mai mult	Luni/ani
Prognostic	Remisiune spontană în 80% din cazuri	Evoluţie cronică fluctuantă
Răspuns la tratament: Steroizi Splenectomie	 70% răspund rar	 30% răspund < 45 ani = 90% răspund > 45 ani = 40% răspund

- dermatomiozita;
- sclerodermia;
- hepatita cronică agresivă (autoimună, fără Ag HBs);
- limfoamele.

PTI poate fi manifestarea iniţială din LES sau limfom.

Tabloul hematologic

– între crize, numărul plachetelor poate fi normal, dar de cele mai multe ori sunt în jurul valorii de 100.000/mm^3. În pusee coboară de obicei sub 50.000/mm^3. Nu există corelaţie între gravitatea sângerărilor şi numărul plachetelor, dar există corelaţie cu timpul de sângerare, care constituie un criteriu mai bun de apreciere a evoluţiei.

– timpul de coagulare este normal.

– durata de viaţă a trombocitelor, studiată cu ^{51}Cr, este semnificativ scăzută, de la 9 zile la 1-4 ore. Locul de sechestrare este, în peste 70% dintre cazuri, splenic. Pe măsură ce afecţiunea îşi prelungeşte evoluţia, sechestrarea devine din ce în ce mai mult splenică. La copil şi adultul tânăr, sechestrarea este de obicei splenică, la adultul de vârstă medie şi bătrân este cel mai adesea hepatică. La bolnavii care răspund la corticoterapie sechestrarea este de obicei splenică, iar la bolnavii corticorezistenţi este de cele mai multe ori hepatică. Sediul sechestrării şi distrucţiei trombocitelor poate fi obiectivat prin utilizarea de trombocite marcate radioactiv.

Indicaţiile splenectomiei se pot sprijini apoi pe datele demonstrate de sechestrare a plachetelor marcate. S-a remarcat eşec complet doar la 10% dintre cazurile cu sechestrare splenică, la 1/3 dintre cazurile cu sechestrare mixtă şi la 2/3 dintre cazurile cu sechestrare hepatică.

Evoluţie şi prognostic. Majoritatea formelor acute de PTI la copii au o evoluţie scurtă (autolimitată), cu vindecare în 1-8 săptămâni, în medie 2-4 săptămâni. Un număr redus de cazuri se vindecă după 3-4 luni şi un număr şi mai redus se vindecă în mai puţin de un an.

Deşi rare, recăderile pot apărea oricând. Cazurile cu evoluţie peste 6 luni sunt considerate cronice.

Prognosticul PTI este în general favorabil, boala având tendinţa la vindecare totală, care trebuie verificată cel puţin 5 ani. 20% dintre cazuri se cronicizează (tabelul 13.5.).

Evoluţia favorabilă este de aşteptat dacă debutul a fost brusc, copilul este preşcolar, există antecedente recente de infecţie. Eozinofilia medulară este de bun augur. Evoluţia PTI cronice se caracterizează prin pusee repetate, cu ritm şi mod de instalare capricios şi imprevizibil.

Diagnostic diferenţial

1. Trombocitopoieza ineficientă din aplazia medulară toxică sau alergică. Se elimină prin anamneză minuţioasă şi aspectul medulogramei, care evidenţiază un număr scăzut de megacariocite şi/sau aplazia tuturor seriilor medulare.
2. Leucemiile acute, reticulosarcomul, reticulozele acute. Acestea sunt eliminate prin prezenţa semnelor viscerale (adenopatii, hepatosplenomegalie), dureri osoase, febră, semne hematologice, măduvă osoasă „invadată" (medulogramă obligatorie).
3. Purpura trombocitopenică în context infecţios sau de cauză toxică medicamentoasă se elimină prin anamneză, aspect clinic şi anticorpi virali (IgM specifici).
4. Hipersplenismul prin splenomegalie de cauză infecţioasă, parazitară, congestivă, tumorală sau de tezaurizare se elimină prin absenţa semnelor proprii bolilor respective, a pancitopeniei şi a măduvei hipercelulare.
5. Trombocitopenia asociată cu sindrom hemolitic, cu testul Coombs pozitiv, sugerează un sindrom Evans.
6. Trombocitopenia cu test Coombs negativ şi cu semne neurologice ne orientează către purpura trombotică trombocitopenică. Mielograma evidenţiază o megacariocitoză crescută.
7. LES – purpura trombocitopenică reprezintă una dintre modalităţile de debut în LES şi necesită efectuarea unor investigaţii în acest sens.

Tabel 13.5. Factori predictivi de cronicizare a PTI (după Lilleyman – 1990)

Caractere clinice	Evoluţie acută	Evoluţie cronică
Debut	Acut postinfecţios (simptome în < 1 săpt.)	Insidios (simptome în > 2 luni)
Vârstă	< 10 ani	> 10 ani*
Sex	M/F	F:M = 3:1
Predilecţie sezonieră	Primăvara	(-)
Număr plachete	< 20.000/mm^3	20-75.000/mm^3
Nivel IgA	Normal	Scăzut
PAIgG	Crescute	Moderat crescute
Asociere HLA	(-)	A_3B_7 sau $A_{26}W_{16}$
CFU-MeG**	Crescute	Scăzute
Răspuns la steroizi	Bun, susţinut	Slab, nesusţinut
Alte anomalii imune	(-)	ANA (+), răspuns scăzut al limfocitelor la mitogeni

* recent, a fost raportată PTI la sugari care au răspuns la tratament convenţional şi au evoluat spre cronicizare în 30% dintre cazuri; unii dintre ei aveau şi alte anomalii imune asociate.

** colonii formatoare de megacariocite în culturile medulare *in vitro*.

8. Sindromul Wiskott-Aldrich poate debuta prin trombocitopenie (eczema şi otita cronică nu sunt concomitente).

Tratamentul PTI acute. Obiectivul propus este cel de prevenire şi combatere a manifestărilor hemoragice severe şi de favorizare a sistării autoagresiunii trombocitare, care este în strânsă relaţie cu tendinţa de autolimitare a evoluţiei PTIA. În consecinţă, intervenţia terapeutică trebuie să fie individualizată şi să ţină cont de forma clinică de boală, vârsta bolnavului, elementele de prognostic, evoluţie.

Măsurile generale adresate bolnavului cu PTIA sunt reprezentate de :

- repaus la pat pe toată durata perioadei hemoragice şi reluarea progresivă a activităţii, numai în situaţia creşterii numărului de trombocite peste 20.000/mm^3;
- regim alimentar echilibrat, adaptat tratamentului (restricţie sodică şi aport hiperproteic în condiţiile corticoterapiei);
- evitarea traumatismelor, a infecţiilor şi a vaccinărilor pe o perioadă de 13 luni-2 ani;
- evitarea drogurilor care interferă funcţia trombocitară.

PTI acută se vindecă în 80% dintre cazuri, *indiferent de tratamentul administrat.* În 50% dintre cazuri numărul de trombocite revine la normal în 4-6 săptămâni; 80% dintre cazuri se vindecă în primele 6 luni, iar 90% după 12 luni. Vindecarea este permanentă, dar pot apărea recidive declanşate de infecţii.

Riscul manifestărilor hemoragice este mai crescut în primele 2 săptămâni de evoluţie, perioadă în care se recomandă repaus la pat şi evitarea traumatismelor.

Vindecarea spontană în PTI acută fiind regula, ne putem abţine la început de la orice terapie activă dacă nu există vreun semn de gravitate şi dacă numărul de trombocite este peste 50.000/mm^3. Ne vom limita în acest caz la interzicerea oricărei activităţi fizice şi la prescrierea unor medicamente de protecţie vasculară. Se va evita orice medicaţie cu acţiune antiagregantă (aspirină, fenotiazine, antihistaminice). Nu se vor recomanda injecţiile i.m.

Administrarea *corticoizilor* are în vedere acţiunea lor favorabilă asupra creşterii numărului de trombocite, prin limitarea producţiei de anticorpi antiplachetari şi prin inhibiţia distrugerii plachetelor în splină. Au şi efect protector vascular foarte important în formele hemoragice (mai ales în hemoragiile meningocerebrale). Nu este sigur dacă terapia cortizonică modifică evoluţia pe termen lung a bolii. Indicaţiile corticoterapiei sunt indiscutabile în formele grave hemoragice sau dacă numărul plachetelor este sub 25.000/mm^3. Dacă trombocitele sunt între 25.000-50.000/mm^3, corticoterapia va fi utilizată dacă există şi alte semne de gravitate, cum ar fi bulele hemoragice bucale sau semnele de hemoragie la examenul fundului de ochi. Corticoterapia este de asemenea indicată dacă vindecarea spontană nu se produce după 1 lună de evoluţie. Se recomandă prednison în doze de 1,5 mg/kg/zi, iar în formele severe se pot utiliza 3-4 mg/kg/zi într-o cură scurtă de câteva zile. După atingerea unui număr normal de trombocite, posologia iniţială va fi menţinută timp de 1-2 săptămâni, apoi reducerea se va face progresiv, în 2-3 săptămâni. Tratamentul durează, în medie, 4-6 săptămâni.

În formele hemoragice se pot utiliza preparate cortizonice cu administrare parenterală, ca:

- hemisuccinat de hidrocortizon, 5-10 mg/kg/24 ore;
- metilprednisolon, 0,4-1,7 mg/kg/24 ore (puls-terapie, 4-5 zile succesiv);
- dexametazonă, 0,05-0,5 mg/kg/24 ore.

Creşterea numărului de trombocite se obţine după 1-2 săptămâni de tratament cortizonic. Uneori, trombocitopenia reapare la reducerea dozelor sau la întreruperea tratamentului; în aceste cazuri, nu se recomandă continuarea unui tratament ale cărui efecte nefavorabile le cunoaştem, decât dacă o doză minimă permite menţinerea unui număr satisfăcător de plachete cel puţin 21 zile.

Transfuzia de plachete izogrup, izo-Rh. Plachetele transfuzate sunt rapid distruse la bolnavii cu PTIA, de aceea transfuzia nu este indicată decât dacă este vorba despre o sângerare foarte mare, care pune în pericol viaţa, sau dacă tratăm o hemoragie meningocerebrală diagnosticată CT. Orice transfuzie plachetară va fi precedată de cercetarea anticorpilor antitrombocitari. Doza va fi de 1,5-3 unităţi concentrat plachetar/10 kg.

Plasmafereza este recomandată în formele acute cu manifestări hemoragice grave. În aşteptarea efectului benefic al terapiei adecvate, se recomandă această metodă, care are efect tranzitoriu şi este foarte scumpă.

Imunoglobuline pentru administrare i.v. (IGIV) (tratament propus de Imbach în 1981): s-a propus folosirea de gamaglobuline pentru administrare i.v. în doze foarte mari. Se folosesc doze de 400 mg/kg/zi, zilnic, timp de 5 zile sau 2 g/kg administrate într-o singură zi (există şi scheme „intermediare", cu IGIV administrate 1 g/kg/zi – două zile succesiv). În 50% dintre cazuri acest tratament duce la creşterea netă şi rapidă a numărului de trombocite, dar acest efect nu este întotdeauna durabil; uneori, se înregistrează recăderi. Nu toţi autorii acceptă acest tratament foarte scump ca terapie de primă intenţie.

În cazurile de accident cerebral hemoragic, pe lângă hemisuccinat de hidrocortizon 8-10 mg/kg şi transfuzie de plachete, se recomandă gamaglobuline i.v., în doză de 1 g/kg, repetată 2 zile succesiv.

Se cunoaşte modul de acţiune a IGIV în PTI. IGIV se leagă prin regiunea Fc de receptorii Fcγ de la suprafaţa macrofagelor. Blocarea receptorilor Fcγ este mecanismul de bază prin care imunoglobulinele intervin în evoluţia PTI acute sau în alte citopenii mediate prin autoanticorpi. Un al doilea mecanism de acţiune, propus recent pentru a explica efectul benefic al acestei terapii în PTI, este acela că IGIV cresc expresia receptorilor Fcγ IIB, receptori care inhibă *clearance*-ul plachetelor opsonizate.

Iată care sunt etapele de tratament în PTI acută, în funcţie de forma clinică (fig. 13.8.):

- *în stadiul I* (asimptomatic, examen fizic negativ, număr de plachete > 50.000/mm^3) *nu este necesar nici un tratament;*
- *în stadiul II* (asimptomatic, examen fizic negativ, număr de plachete între 20.000-50.000/mm^3) sunt necesare măsuri individualizate, dar în general doar de *prevenire (educaţie şi urmărire);*
- *în stadiul III* (hemoragie mucoasă = *purpură umedă* = sângerări bucale sau conjunctivale, epistaxis, hematurie, hematochezie, melenă + un număr de plachete ≤ 20.000/mm^3 sau hemoragie minoră cu trombocite < 10.000/mm^3) – copilul este obligatoriu internat şi se aplică *măsurile specifice de tratament* (corticosteroizi, IGIV) până la oprirea sângerării sau până la atingerea unui nivel hemostatic al numărului de plachete (>20.000/mm^3). Dincolo de acest punct continuarea tratamentului nu este indicată. O situaţie particulară este cea a copilului mic, deosebit de activ, sau a pacientului care trebuie supus unei intervenţii chirurgicale: aceştia vor fi trataţi dacă numărul de trombocite este mai mic de 50.000/mm^3. Rarele cazuri de hemoragii ameninţătoare de viaţă vor fi considerate urgenţe medicale.

Hemoragia ameninţătoare de viaţă este definită ca hemoragie într-un organ vital, cel mai frecvent în creier, mai rar în plămân sau pericard. Hemoragia intracraniană (subarahnoidiană în principal) este anunţată de simptome ca vărsături repetate, cefalee şi semne neurologice, în aceste condiţii impunându-se efectuarea unui CT cranian. Tratamentul acestei grave complicaţii reprezintă o urgenţă medicală, necesitând măsuri terapeutice imediate.

Tratamentul PTI cronice. Majoritatea copiilor cu PTI cronică au trombocitopenie moderată (peste 30.000/mm^3), nu sângerează şi nu necesită tratament specific, ci doar *urmărire* – prin monitorizarea numărului de plachete, săptămânal sau lunar – şi *măsurile comune* menţionate pentru *prevenirea hemoragiilor.*

„Tratamentul" de elecţie în PTI cronică pare a fi o *atitudine de expectativă.* Există temeri cu privire la apariţia hemoragiei intracraniene la copiii cu PTI cronică, dar având

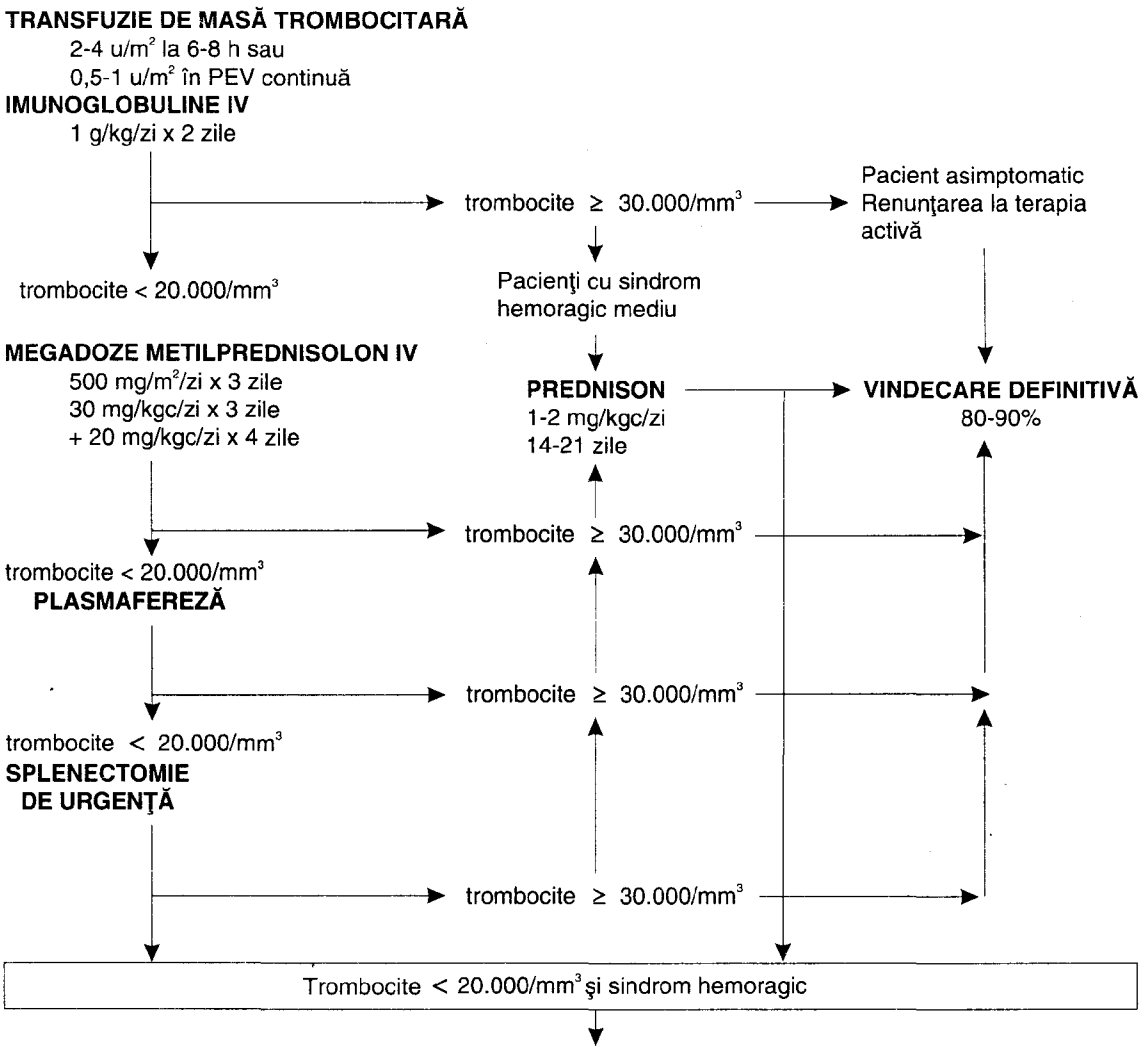


Fig. 13.8. Etapele tratamentului PTI acute (schemă).

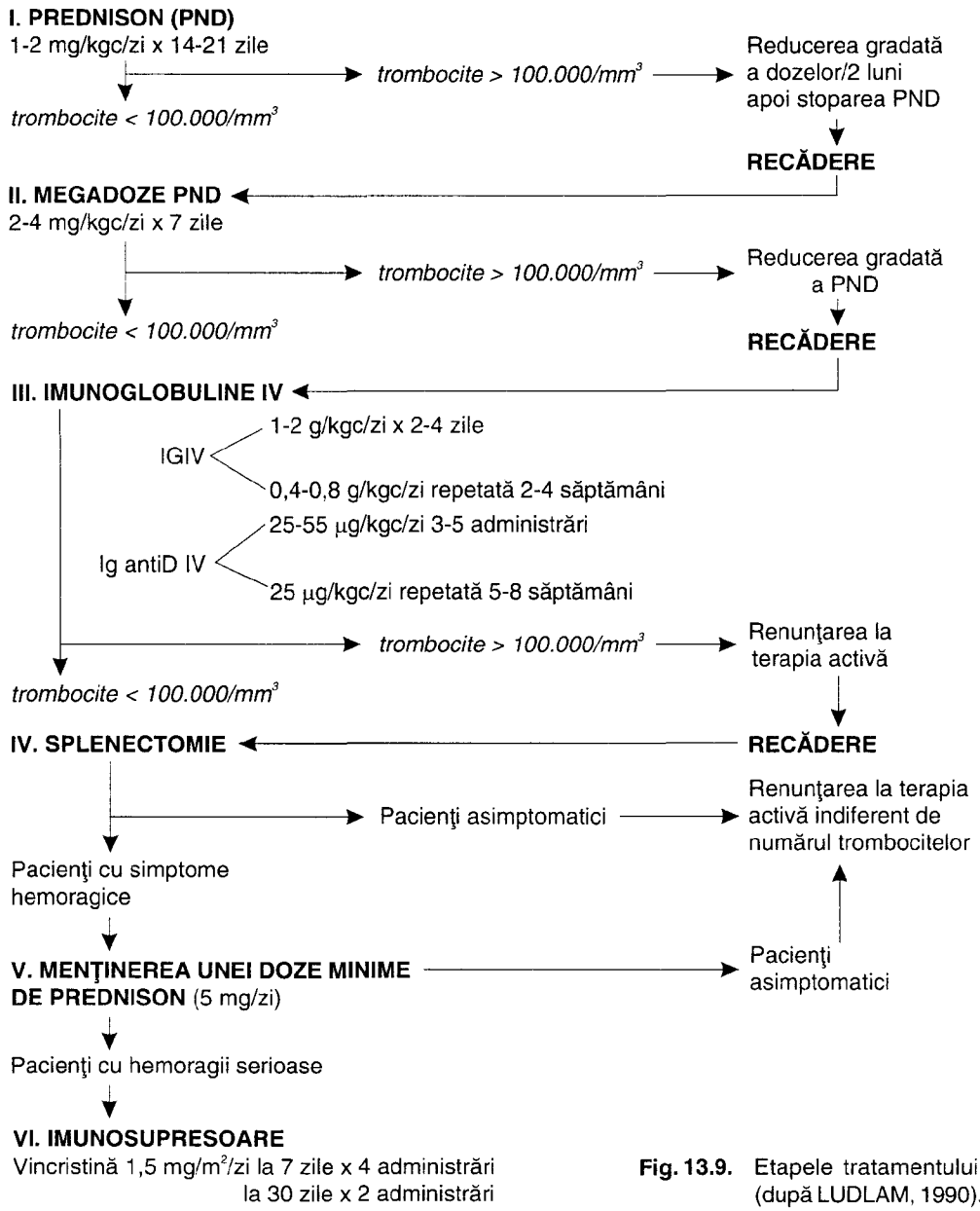


Fig. 13.9. Etapele tratamentului în PTI cronică (după LUDLAM, 1990).

în vedere raritatea acestei complicaţii, trebuie să fim extrem de *conservatori în tratamentul PTI cronice* (fig. 13.9.).

Imunosupresoarele. Majoritatea autorilor au arătat că terapia imunosupresivă trebuie să fie ultima alternativă, după ce toate celelalte au eşuat, deoarece poate favoriza apariţia de malignităţi şi interferă creşterea. Acest tratament este justificat doar de natura cert imună a bolii. Se folosesc: azathioprina (imuran), ciclofosfamida, vincristina/vinblastina, transfuzia de masă plachetară după incubarea trombocitelor cu alcaloizi de vinca, ciclosporina.

Analiza raportului eficienţă/efecte secundare determină folosirea, din grupul mare al imunosupresoarelor, doar a vincristinei (VCR) în doză de 1,5 mg/m²/zi/săptămână în perfuzie i.v. lentă 2-4 săptămâni, apoi spaţiată la interval de o lună (în total 6 administrări), după care s-au observat remisiuni durabile în 30% dintre cazuri (există însă studii doar pe loturi mici de pacienţi).

Tratamentul PTI cronice refractare. În situaţia persistenţei trombocitopeniei şi a manifestărilor hemoragice la 10-15% dintre bolnavi după epuizarea metodelor terapeutice „tradiţionale", intră în discuţie alte alternative terapeutice *„de linia a II-a"* reprezentate de: danazol, colchicină, α-2b interferon, dexametazonă sau, în anumite circumstanţe, anticorpii imunoadsorbiţi sau citostaticele.

• *Danazolul,* substanţă antigonadotropă, cu acţiune de androgen atenuat, nevirilizant, pare să crească numărul de plachete la mulţi pacienţi cu PTI refractară. Aproximativ 50% dintre pacienţii cu PTI cronică răspund la acest tratament, de obicei prin creşterea numărului de plachete la un nivel sigur, dar nu normal. Dozele administrate oral sunt de 200-400 mg/zi, timp de 6 săptămâni; un studiu a raportat că o doză mai mică (50 mg/zi) ar fi la fel de eficientă, având şi efecte adverse mai diminuate.

Răspunsul apare după 2-6 săptămâni de tratament, dar se pot observa totuşi efecte virilizante la mulţi pacienţi.

• *Interferonul α 2b* ($ITF_{\alpha_{2b}}$). Dozele recomandate sunt de 3 x 10^6 u ITF α_{2b} x 12 injecţii s.c. la copiii cu greutate > 50 kg, respectiv 2 x 10^6 u ITF α_{2b} x 12 injecţii la cei cu greutatea < 50 kg. Injecţiile sunt spaţiate la 3/săptămână, în zile alternative. Numărul maxim de trombocite este atins în zilele 8 şi 21 de la iniţierea tratamentului. Sunt necesare studii viitoare pentru explorarea răspunsului la cure repetate de ITF, care ar putea menţine numărul de trombocite la un nivel hemostatic sigur până la remisiunea spontană completă, evitându-se astfel splenectomia.

• *Dexametazona.* Efectele terapeutice ale administrării dexametazonei per os în doze mari în PTI cronică refractară la prednison, IGIV, IG antiD IV, splenectomie, azathioprină, vinblastină, danazol au fost comunicate în 1995.

Dexametazona a fost administrată în ambulator, 4 zile consecutive la fiecare 28 de zile, timp de 6 cicluri (6 luni). Doza orală a fost de 20 mg/m^2/zi, cu administrare preventivă de ranitidină 4 mg/kgc/zi per os timp de 6 zile, începând cu ziua dinaintea debutului fiecărui ciclu de dexametazonă.

Contrar datelor existente privind rezultatele administrării dexametazonei la adulţii cu PTI, la copii această terapie pare să nu fie uniform eficientă. Totuşi, având în vedere instalarea remisiunii de lungă durată la aproximativ o treime dintre pacienţi, efectele adverse acceptabile şi costul scăzut, această alternativă terapeutică trebuie luată în considerare la copiii cu PTI cronică refractară şi simptomatică, mai ales dacă de la diagnostic au trecut mai puţin de trei ani.

Se experimentează în continuare noi metode terapeutice: anticorpi monoclonali anti Fc γ-receptor, imunoadsorbţia prin trecerea *ex vivo* a plasmei bolnavului printr-o coloană de proteină A stafilococică, acidul ascorbic, acidul ε-aminocaproic, 1-dezamino-8D arginin vasopresina (DDAVP). Rolul terapeutic al acestor agenţi nu a fost clar definit.

În viitor, sunt necesare noi studii prospective controlate, pentru a stabili, pe baza recentelor descoperiri din imunopatogeneza PTI, noi strategii terapeutice.

Hemofilia A

Definiţie. Hemofilia A este cea mai comună tulburare de coagulare a sângelui (coagulopatie) ereditară, X-linkată, transmisă recesiv, caracterizată prin afectarea producerii factorului VIII (F VIII) şi exprimată clinic prin hemoragii.

Epidemiologie. Hemofilia A are o incidenţă de 12-13/100.000 naşteri şi o prevalenţă de 18-20/100.000 băieţi născuţi vii. Reprezintă 80% dintre sindroamele hemofilice, fiind de cca. 5 ori mai frecventă decât hemofilia B (afectarea factorului IX al coagulării) (tabelul 13.6.).

Genele pentru factorii de coagulare VIII şi IX se află pe cromozomul X, iar mutaţiile lor determină hemofilia A şi respectiv B, X-linkate, transmise recesiv. Deoarece este X-linkată, hemofilia apare doar la sexul masculin (X_HY) care a moştenit gena mutantă X_H de la mama purtătoare (X_HX) asimptomatică. Transmiterea ereditară X-linkată a alelelor mutante pentru hemofilia A de la femeile purtătoare asimptomatice se face atât sub aspect cantitativ (severitatea deficitului de F VIII) cât şi tipologic (forma de manifestare clinică), dar cca. 30% dintre cazurile de hemofilie provin din mutaţii spontane şi nu au istoric familial de sângerări.

Una dintre cele mai vechi boli genetice cunoscute, descrisă în Talmud în urmă cu mai bine de 2000 de ani, hemofilia este bine cunoscută şi prin influenţa pe care a avut-o asupra caselor regale din Europa. Regina Victoria a Angliei, o purtătoare clinic sănătoasă a genei, a avut un fiu Leopold, Duce de Albany, şi două fiice Alice şi Beatrice care erau purtătoare şi care au transmis boala familiilor regale din Rusia, Prusia şi Spania. Una dintre nepoatele reginei Victoria, Alexandra, purtătoare a genei, căsătorită cu Nicolae al II-lea, ultimul ţar Romanov al Rusiei, a avut un fiu cu hemofilie severă. Rolul lui Rasputin la curtea regală a Rusiei s-a datorat în parte şi influenţei „favorabile" a acestuia asupra ţareviciului bolnav de hemofilie. Deoarece cele două hemofilii X-linkate (A şi B) sunt clinic de nedistins şi nici unul dintre descendenţii reginei Victoria cunoscut a avea hemofilie nu mai este în viaţă (ultimul, Waldemar, a murit în anul 1945),

Tabel 13.6. Caracteristici generale ale deficitelor ereditare ale factorilor de coagulare asociate cu sângerări (După Mannuci B. M., Tuddenham E.D., *N Engl J Med* 2001,344,23;1773)

Factorul de coagulare	Incidenţa în populaţia generală	Cromozomul interesat	Modul de transmitere
Fibrinogen	1:1 milion	4	Autozomal recesiv
Protrombină	1:2 milioane	11	Autozomal recesiv
Factor V	1:1 milion	1	Autozomal recesiv
Factor VII	1:500.000	13	Autozomal recesiv
Factor VIII	1:10.000	X	X-linkat recesiv
Factor IX	1:60.000	X	Xlinkat recesiv
Factor X	1:1 milion	13	Autozomal recesiv
Factor XI	1:1 milion	4	Autozomal recesiv
Factor XIII	1:1 milion	6 (subunit. A) 1 (subunit. B)	

niciodată nu vom şti cu certitudine ce tip de hemofilie a transmis aceasta. Stră-strănepoata reginei Victoria, din ramura spaniolă, a avut un fiu, Paul Alexander, care a murit în copilărie prin sângerare; a fost probabil ultima purtătoare a genei care a supravieţuit până în apropierea zilelor noastre.

Genetica şi structura moleculară a F VIII. Gena care codifică F VIII este localizată pe extremitatea distală a braţului lung al cromozomului X (fig. 13.10.), conţine 186 Kb (Kilobaze) şi reprezintă cca 0,1% din cromozom. ADN care o codifică este distribut în 26 exoni. ARN mesager (ARN_m) al F VIII conţine 2351 de aminoacizi.

Structura moleculară a F VIII este complexă (fig.13.11.) şi conţine trei domenii proteice diferite: A (A_1, A_2, A_3), B şi C (C_1, C_2), formate din secvenţe de aminoacizi, care sunt imunogene. Între acestea se află porţiuni proteice notate cu a_1, a_2, a_3, formate din lanţuri scurte de aminoacizi, esenţiale pentru legarea eficientă a moleculei F VIII de proteaze care realizează scindarea proteolitică (clivajul) moleculei, făcând-o disponibilă pentru activarea trombinei, F IX, F X şi a proteinei C, precum şi pentru legarea de factorul von Willebrand (FvW).

Rolul factorului VIII în coagularea sângelui. Coagularea normală a sângelui este un proces enzimatic care se realizează printr-o serie de reacţii secvenţiale (în trepte) şi în care cofactori proteici (F V şi F VIII) au rol esenţial. O concentraţie plasmatică minimă de F VIII (0,2 micrograme/ml de plasmă) asigură o funcţie procoagulantă eficientă; o reducere substanţială a F VIII (cu peste 80%) sau absenţa acestuia determină sângerări. Factorul VIII circulă în plasmă într-un complex noncovalent cu factorul vW (fig. 13.12.) în care se pot distinge, din punct de vedere imunologic trei componente: factorul VIII C cu activitate coagulantă, care are greutate moleculară mică, factorul VIII vW sau factorul von Willebrand (cofactor la ristocetină) şi factorul VIII A antigen Willebrand. Ultimele două fracţiuni care au împreună greutate moleculară mare alcătuiesc un complex (complexul macromolecular al F VIII) denumit „proteina purtătoare" (*carrier protein*).

Valoarea fiziologică a complexului F VIII-FvW constă în sporirea sintezei F VIII pe care îl protejează de proteoliză şi îl concentrează la locurile de hemostază activă (leziuni vasculare), prin legarea F vW de proteinele matricei subendoteliale vasculare şi de trombocite. Această asociere a F VIII cu F vW a generat mulţi ani confuzie, distincţia între aceşti doi factori fiind făcută abia în anii '70. Rolul esenţial al F VIII în coagulare este de a accelera rata şi ritmul scindării (clivajului) F X, din care rezultă activarea acestuia, prin activarea F IX. În această reacţie multicomponentă, enzima (F VIII) şi substratul sunt concentrate pe o suprafaţă fosfolipidică cu care formează un complex. Pentru a deveni parte componentă a acestui complex, dependent de calciu, F VIII trebuie să se desprindă în prealabil de F vW care, după cum s-a menţionat, inhibă legarea F VIII de suprafeţele fosfolipidice. Separarea de F vW se face prin clivajul enzimatic al moleculei de F VIII de către trombină sau de F Xa. F VIII activat (eliberat din complexul cu F vW) este capabil de a se „lega" de suprafeţele fosfolipidice ale celulelor endoteliului vascular lezat şi ale plachetelor aderente.

Patogenie. Deficitul F VIII perturbă tromboplastinogeneza endogenă, afectează conversia protrombinei în trombină, cu formare insuficientă de fibrină. Clonarea genelor F VIII şi IX în anul 1984 a făcut posibil studiul mutaţiilor în aceste gene care afectează sinteza F VIII la pacienţii cu hemofilie. Progresele au fost la început lente, dar situaţia s-a schimbat odată cu introducerea *polymerase chain reaction* (PCR) şi a studiului ADN-ului cu enzime de restricţie. Dată fiind capacitatea de a amplifica şi secvenţializa fiecare exon, au fost identificate numeroase

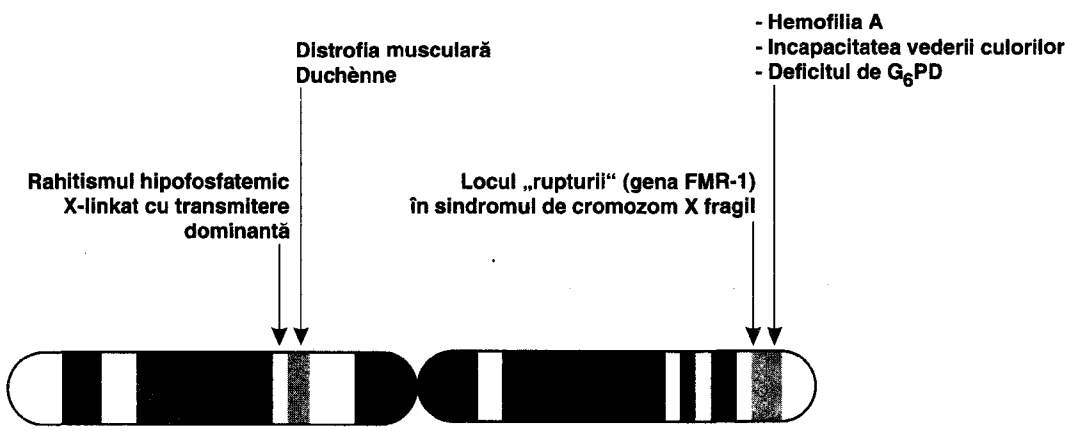


Fig.13.10. Schema simplificată a cromozomului X care arată *locii* pentru diferite afecţiuni X-linkate. Notaţi strânsa proximitate a *locilor* pentru deficitul de G_6PD, incapacitatea vederii colorate şi hemofilia A, pe porţiunea terminală a braţului lung al cromozomului. Relaţia fizică precisă între acestea a fost stabilită folosind genetica moleculară. Gena rahitismului hipofosfatemic X-linkat cu transmitere dominantă şi cea a distrofiei musculare Duchènne se află pe braţul scurt. Locul „fragil" este poziţia genei FMR-1.

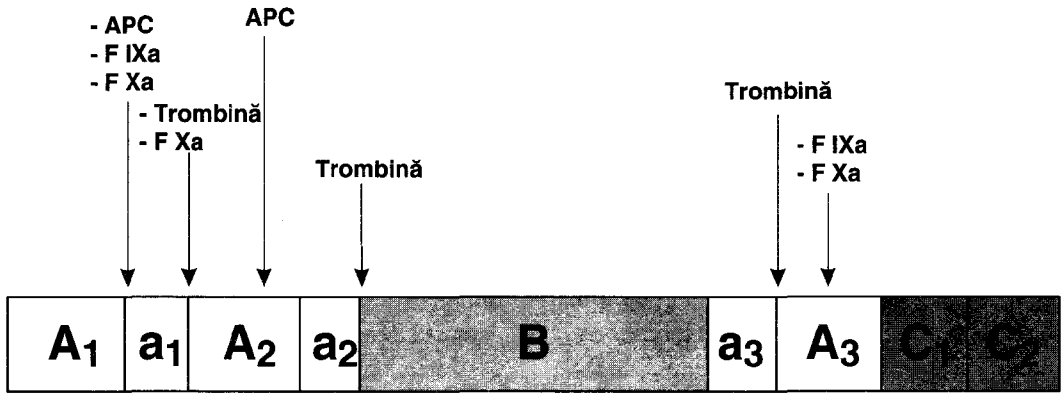


Fig.13.11. Structura moleculară a F VIII uman. Săgeţile indică locurile de clivaj proteolitic al moleculei F VIII, precum şi locul unde are loc inactivarea F VIII de către proteina C. APC = proteina C activată.

mutaţii ale genelor F VIII şi IX precum şi ale altor factori ai coagulării. 40-50% dintre aceste mutaţii care produc hemofilie A severă au rezultat din inversarea secvenţei ADN în intronul 22 care produce disjuncţia genei F VIII. Mutaţii specifice sunt folosite azi pentru identificarea directă a genelor pentru diagnosticul antenatal al hemofiliei şi analiza purtătorilor. Analiza mutaţiilor poate fi folosită de asemenea pentru predicţia dezvoltării probabile a anticorpilor inactivanţi ai F VIII sau IX. Există o heterogenitate mutaţională în hemofilia A, ceea ce explică variaţii în severitatea clinică şi modul de manifestare a bolii întâlnite la pacienţii cu hemofilie A. Azi se cunoaşte baza moleculară a majorităţii cazurilor. Defectele genetice în hemofilia A constau în *inversii comune* cu pierderea de material cromozomial care interesează intronul 22 (cca 20% din totalul cazurilor de hemofilie A şi 50% din formele severe de hemofilie A), *defecte mari: deleţii, duplicaţii, translocaţii,* întâlnite în 3-5% dintre cazuri sau *defecte mici,* cum sunt *diferite mutaţii,* responsabile de 75% dintre cazurile de hemofilie A. Tulburările de coagulare apar numai în cazurile cu scădere importantă a F VIII (tabelul 13.7.).

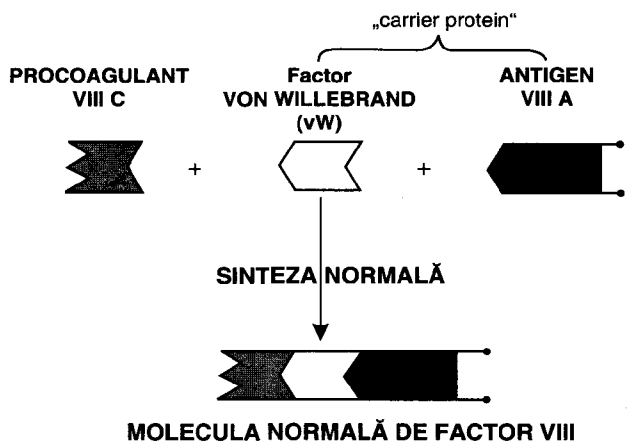


Fig. 13.12. Reprezentarea schematică a complexului F VIII circulant.

Nu există însă un paralelism direct între concentraţia F VIII şi manifestarea clinică.

Manifestări clinice. F VIII şi F IX nu traversează bariera placentară, astfel încât sângerările pot fi prezente la nou născut sau chiar la făt. Cefalhematomul este sugestiv pentru diagnostic dacă există anamneză familială pozitivă pentru boală. Numai aproximativ 30% dintre nou născuţii cu hemofilie sângerează la circumcizie, dar niciodată la secţionarea cordonului ombilical, deoarece acesta este foarte bogat în tromboplastină tisulară. Formele grave de hemofilie a nou născutului se pot manifesta cu hemoragie meningocerebrală.

Manifestările hemoragice din hemofilie au câteva caractere definitorii care le diferenţiază de sângerările din alte boli hemoragice. Acestea pot fi sistematizate astfel:

– caracter întotdeauna provocat al hemoragiilor, uneori în urma unor traumatisme minore, chiar nesesizate de pacient, care afirmă sângerare „spontană";

– debutul uneori tardiv al hemoragiei, după ore sau chiar zile de la traumatism. Bolnavul nu sângerează imediat după traumatism deoarece faza iniţială a hemostazei, care depinde de contracţia capilarelor şi formarea trombusului plachetar, nu este afectată;

– durată prelungită a sângerărilor exteriorizate, fără tendinţă la oprire spontană;

– sediul profund al hemoragiilor: intramuscular (cele din ileopsoas impun adesea diagnostic diferenţial cu abdomenul acut chirurgical, în special cu apendicita), intravisceral, intraarticular;

– evoluţie cronică, ondulantă, în pusee de agravare de 3-4 săptămâni;

– absenţa peteşiilor.

Dintre sângerările exteriorizate, cele mai frecvente sunt cele din plăgile bucale, dentare, linguale, epistaxisul.

Hemartrozele sunt caracteristice bolii şi afectează articulaţiile mari, cel mai frecvent genunchiul, apoi cotul, glezna, şoldul. Hemoragiile intraarticulare sunt repetitive şi antrenează leziuni sinoviale cronice, leziuni

Tabel 13.7. Manifestări clinico-biologice în hemofilia A în funcţie de concentraţia factorului VIII (după Margit Şerban, Schramm W., *Hemostaziologie clinică*, 2001;216)

Concentraţia F VIII	Timp de coagulare	Manifestări clinice	Formă clinică a hemofiliei

Sub 1%
Sub 0,1%
Sub 0,5%-1%
	Prelungit
	Peste 40 min.
	Sub 18 min.
		Hemoragii spontane, frecvente, 6-8/lună, hemartroze	Severă

1-4%	Variabil	Hemoragii spontane, rar hemartroză	Medie
5-25%	Normal	Hemoragii posttraumatice	Uşoară

degenerative ale cartilajului articular şi leziuni secundare distructive ale osului (artropatia hemofilică). Sinoviala este o seroasă care nu conţine tromboplastină tisulară, hemostaza fiind dependentă exclusiv de tromboplastina plasmatică. Sângele stagnant în articulaţie determină leziuni inflamatorii sinoviale (sinovită). Leziunile distructive din articulaţie antrenează reducerea motilităţii articulare până la anchiloză totală. Este necesară supravegherea permanentă şi evaluarea periodică anatomică şi funcţională musculoscheletală, vizând patru parametri: durerea, sângerarea, modificările clinice obiective şi modificările radiologice. Secundar anchilozei se instalează atrofii musculare.

Alte sângerări întâlnite la bolnavul cu hemofilie sunt cele postoperatorii (extracţii dentare), hematuria (abundentă, repetitivă), hemoragii digestive (hematemeză, melenă), hemoragii meningocerebrale (risc major de deces) (fig. 13.13.).

Examene de laborator. Hemograma, timpul de sângerare, timpul de coagulare pe lamă, timpul Quick şi retracţia cheagului au valori normale.

Timpul de coagulare în eprubetă, timpul Howell sunt prelungite la scăderea F VIII sub 1%-5%.

Timpul parţial de tromboplastină (PTT) ca şi timpul parţial de tromboplastină activată (PTTA) sunt prelungite dacă F VIII scade sub valoarea de 50% şi sunt semnificativ prelungite la scăderea F VIII sub 20%.

Timpul de consum al protrombinei este scurtat sub 20″-15″.

Timpul de generare a tromboplastinei cu reactiv plasmatic este alterat.

Testele imunologice identifică şi cuantifică factorul VIII antigen (ELISA), care în majoritatea formelor de hemofilie este redus cantitativ sau chiar absent.

Tratament. Bolnavului cu hemofilie îi sunt contraindicate injecţiile intramusculare şi medicamentele cu acţiune antiagregantă plachetară (aspirină).

Tratamentul modern al hemofiliei a fost iniţiat în anul 1970, o dată cu producerea şi utilizarea concentratelor plasmatice ale factorilor de coagulare. Răspândirea posibilităţii de administrare a tratamentului de substituţie, chiar şi la domiciliu, a condus la posibilitatea controlului precoce al hemoragiilor şi la reducerea afectării musculo-scheletale.

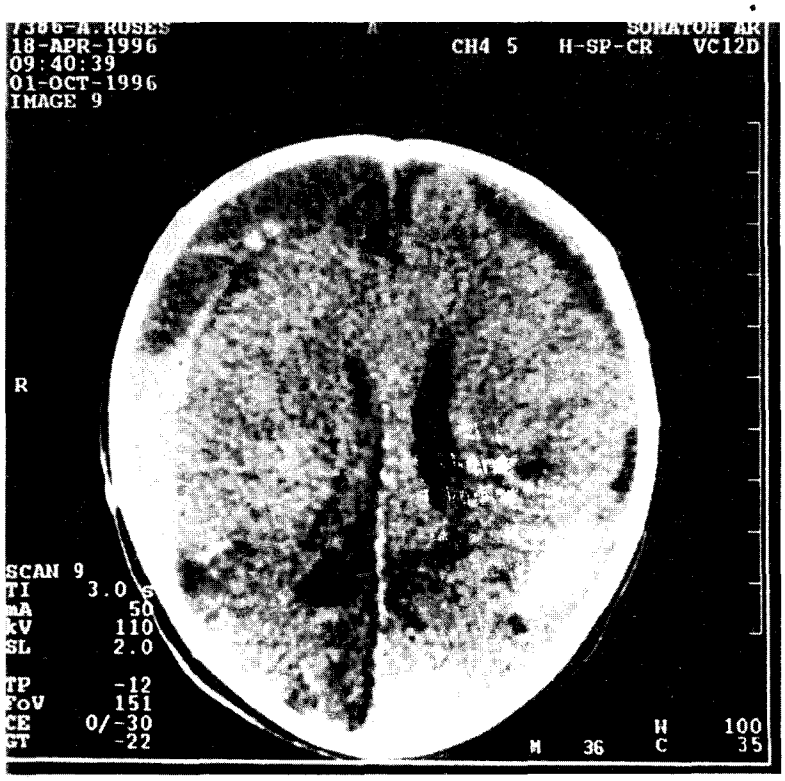


Fig. 13.13. Hemofilie A. Tomografie computerizată cerebrală. Sugar de 8 luni diagnosticat cu hemofilie A care prezintă convulsii recurente şi „cecitate". Se evidenţiază hematom subdural bilateral cu efect de masă, precum şi hemoragie intraparenchimatoasă. Evoluţie favorabilă după evacuarea chirurgicală a hematoamelor (Clinica de Neurochirurgie, Bucureşti, prof. Dr. V. A. Ciurea). Înaintea intervenţiei a primit două doze de 60 U.I./kg de factor VIII recombinant, la interval de 12 ore. Revăzut la 1 an de la intervenţie, evoluţie normală, fără sechele neurologice.

Hemofilia a devenit unul dintre cele mai elocvente exemple de eficienţă a prevenţiei secundare a unei boli cronice.

Tratamentul hemofiliei este unul de substituţie al F VIII, care se administrează doar ocazional dacă apar manifestări hemoragice sau în vederea unor intervenţii chirurgicale. Se utilizează diferite produse de sânge uman care conţin globulina antihemofilică, F VIII (plasmă proaspătă, plasmă liofilizată, crioprecipitat, concentrat de F VIII) şi, recent, F VIII obţinut prin metodele ingineriei genetice (recombinant). Cu excepţia ultimului citat, celelalte produse se obţin din sânge uman de la donatori. Produsele din sânge trebuie foarte bine securizate pentru a nu fi infectate cu HIV/AgHBs. Hemofilicii reprezintă un grup distinct de populaţie cu risc de infectare HIV. Crioprecipitatul este un concentrat de F VIII (3-4 U/1 ml) şi de fibrinogen. Un flacon de 150 ml livrat de Centrul de Hematologie conţine 500 U F VIII. Se păstrează la 20 °C şi se decongelează înaintea întrebuinţării. Dozarea F VIII se face în unităţi internaţionale, 1 U F VIII fiind egală cu activitatea antihemofilică a 1 ml plasmă proaspătă. Medicul trebuie să cunoască concentraţia în F VIII a fiecărui preparat utilizat (care trebuie înscris pe ambalajul produsului) (tabelul 13.8.).

Necesarul de F VIII în U/24 ore se poate calcula după formula:

$$\frac{\text{Greutatea bolnavului X (\% de F VIII ideal – \% de F VIII actual)}}{2}$$

O unitate de F VIII/kg administrată intravenos asigură creşterea concentraţiei de F VIII circulant cu 2%. Administrarea intravenoasă se face în bolus, perfuzia continuă fiind recomandată doar înainte de intervenţiile chirurgicale.

Clonarea genelor pentru factorii VIII şi IX a avut ca rezultat dezvoltarea produsului *F VIII şi F IX recombinant* pentru tratamentul bolnavului cu hemofilie. Folosirea acestuia evită riscurile de boli transmise prin transfuzii cu derivaţi din plasmă, în special infecţia HIV şi cu virusurile hepatitice B şi C.

F VIII şi IX recombinant, care a primit licenţa de utilizare în anul 1990, are şi avantajul de a fi foarte puţin imunogenic, evitând astfel formarea de inhibitori ai F VIII care apar curent după transfuzii repetate de produse de sânge uman. Folosirea lui este însă limitată de producţia redusă şi costul ridicat.

Formula de calcul al necesarului de F VIII, general admisă, este: 15 U F VIII/kg cresc nivelul plasmatic al F VIII cu 30% şi oferă acţiune hemostatică eficientă în împrejurările cele mai frecvente. 1 U GAH (globulină antihemofilică/kg) creşte nivelul F VIII cu 2% (socotind o cantitate medie de 50 ml plasmă/kg). Tratamentul impune modularea dozei, ştiind că timpul de înjumătăţire al F VIII este de 12 ore. Rănile superficiale (sau după extracţii dentare) beneficiază de efectul hemostatic al trombinei aplicate local. Hematoamele profunde (psoas) necesită doze mari care să menţină F VIII la o concentraţie de 30-40 U/100 ml plasmă, timp de mai multe zile. Artropatia hemofilică necesită terapie de substituţie cu doză de 15 U/kg timp de câteva zile, la care se poate asocia pansament compresiv, care să imobilizeze articulaţia într-o poziţie optimă până se opreşte sângerarea, sub acţiunea F VIII administrat intravenos. Intervenţiile chirurgicale de orice tip trebuie pregătite cu minuţiozitate, precedate şi urmate de tratament substitutiv cu F VIII. Pentru intervenţii medii, inclusiv stomatologice, doza de 15-20 U/kg, administrată cu 5-10 minute preoperator şi repetată la 12-24 ore interval, realizează o creştere a nivelului F VIII de 30-40% şi asigură hemostaza. Dacă este vorba de o intervenţie chirurgicală „mare", tratamentul se va prelungi timp de 7 zile (tab. 13.9.).

În ţările dezvoltate, la primele semne de hemartroză sau hematom muscular sau în scop profilactic, se poate administra tratament la domiciliu prin injectare intravenoasă de F VIII, păstrat la domiciliul bolnavului. Aceasta presupune însă o tehnică riguroasă şi administrare strict intravenoasă, doza medie recomandată fiind de 15 U/kg de două ori pe săptămână. Există numeroase opinii contrare care nu acceptă administrarea profilactică de F VIII, care ar creşte riscul apariţiei anticorpilor anti F VIII. Activitatea fizică rezonabilă şi încurajarea studiilor academice care să permită încadrarea socială a tânărului în mediul intelectual reprezintă atitudinea cea mai potrivită.

Corticosteroizii au fost propuşi ca tratament antiinflamator în hemartrozele recurente şi cu rol adjuvant în hematuria din hemofilie.

Tabel 13.8. Conţinutul în factor VIII a diferitelor produse de sânge.

Produsul de sânge	Conţinutul în F VIII (U/ml)
Sânge proaspăt integral	0,5
Plasmă proaspătă	1
Plasmă proaspătă liofilizată	1
Plasmă antihemofilică proaspătă sau liofilizată	2
Crioprecipitat	3-4
Fracţiunea I Cohn	10
Globulină antihemofilică umană pură concentrată liofilizată	25-50
Globulină antihemofilică pură concentrată de provenienţă animală	200

Tabel 13.9. Ghid de tratament substitutiv în hemofilie, recomandat de Federaţia Internaţională de Hemofilie – 1998

Tip sau sediu de sângerare	Hemofilie A		Hemofilie B	
	Nivel de F VIII dorit (U/100ml)	Doza (U/kg/zi)	Nivel F IX dorit (U/100ml)	Doza (U/kg/zi)
Epistaxis, hemoragie articulară iniţială, hematom subcutanat, hematurie, sângerare dentară neresponsivă la acid ε aminocaproic (EAC)	20-40	10-20	20-30	20-30
Hemoragie articulară cu sinovită cronică	40-50	20-25	30-40	30-40
Sângerare musculară	40-60	20-40	40-60	40-60
Sângerare musculară în ileopsoas - iniţială - menţinere	80-100 30-60	40-60 15-30	60-80 30-60	60-80 30-60
Sângerare în SNC (intracraniană) - iniţială - menţinere	80-100 50	40-60 25	60-80 30	60-80 30
Sângerarea faringe/gât - iniţială - menţinere	80-100 50	40-50 25	60-80 30	60-80 30
Sângerarea gastrointestinală - iniţială - menţinere	50-100 30-40	25-50 20	40 30	40 30
Sângerare oculară	80-100	40-50	60-80	60-80
Chirurgie - iniţial - menţinere	80-100 50	40-50 25	60-80 30	60-80 30
Extracţie dentară - unică - multiplă	20-30 40-50	10-15 20-25	20-30 20-30	20-30 20-30

Tratamentul adjuvant include:

- prednison 0,5-1 mg/kg/zi per os timp de 4-5 zile în artropatie, hematurie, hemoragie post extracţie dentară;
- acid epsilon aminocaproic (EAC) per os, 100-400 mg/kg/zi sau acid tranexamic 50-75 mg/kg/zi per os, indicate în hemoragii gingivale, hemoragii dentare alveolare şi hemoragii nazale. Sunt contraindicate în hematurie;
- vasopresină sau acetat de desmopresină (1-deamino-8-D-arginină vasopresină-DDAVP) în doză de 0,3-0,4 μg/kg administrat intravenos sau subcutanat; au ca efect creşterea de 2-6 ori a F VIII fracţiunea C şi de 2-4 ori a F vW plasmatic, cresc activatorul tisular al plasminogenului (t-PA). Efectul se obţine la 30 min. după administrare. Pot fi folosite în formele uşoare de hemofilie şi în boala Willebrand.

La nevoie pot fi utilizate acetaminofenul, baralginul, dar trebuie evitate aspirina, papaverina, indometacinul, novocaina, morfina pentru că toate acestea au efect antiagregant plachetar.

Măsurile educative sunt foarte importante pentru anturajul copilului, care va înţelege afecţiunea şi modul de protecţie a copilului. Copilul va avea permanent la el un carnet în care vor fi trecute grupa sanguină, tipul hemofiliei, concentraţia FAH, prezenţa sau nu a anticoagulanţilor circulanţi.

Trebuie avut în vedere tratamentul fizioterapic şi, în unele cazuri, chiar cel ortopedic.

Copilul hemofilic trebuie ajutat să rămână sociabil, independent şi util. Practicarea unor meserii fără activitate fizică devine un imperativ. Vor fi încurajate performanţele academice pentru a nu deveni un individ complexat.

Sfatul genetic este o măsură profilactică utilă. Un bărbat hemofilic va avea toţi băieţii indemni şi toate fetele purtătoare. Băieţii unei fiice de hemofilic au un risc de 50% de a prezenta boala, iar fetele un risc de 50% de a fi purtătoare (transmiţătoare).

În cursul tratamentului de substituţie al hemofiliei cu produse din sânge uman care conţin F VIII, apar anticorpi care inhibă activitatea F VIII (inhibitori ai F VIII). Aceştia sunt întâlniţi la 25-50% dintre pacienţii cu hemofilie A severă şi la 5-18% dintre cei cu forme uşoare sau moderate de boală. Bolnavii care dezvoltă aceşti alloanticorpi devin rezistenţi la tratamentul convenţional de substituţie. Anticorpii inactivanţi ai F VIII acţionează prin două mecanisme cunoscute:

- neutralizează activitatea procoagulantă a F VIII prin interferarea legării acestuia de F vW, fosfolipide, F IXa, F Xa şi trombină;
- alloanticorpii, care sunt imunoglobuline G, au acţiune proteolitică producând hidroliza antigenului specific F VIII.

Tratamentul bolnavilor care dezvoltă inhibitori ai F VIII constă în utilizarea unor produşi care şuntează

acţiunea F VIII şi, respectiv, a F IX. Acest tratament de *„bypass"* recurge la concentrate de complexe protrombinice activate, care conţin forme activate ale F VII, IX şi X (*factor VIII inhibitor bypassing activity*). Acestea controlează 50-60% dintre episoadele de sângerare spontană survenite la pacienţii cu inhibitori ai F VIII. Un nou produs „de şuntare" este factorul VII recombinant activat, care asigură hemostaza prin legarea directă de factorul tisular şi de fosfolipidele de suprafaţă ale plachetelor activate. Acest produs, care are un preţ de cost foarte ridicat, este utilizat în special în timpul procedurilor chirurgicale majore şi complexe, reuşind prevenirea sângerărilor excesive sau oprirea hemoragiilor la 75% din pacienţii cu hemofilie care au dezvoltat inhibitori ai F VIII. O altă variantă terapeutică actuală constă în administrarea intravenoasă de imunoglobulină G, care neutralizează anticorpii inhibanţi ai F VIII.

Terapia genică. Tratamentul curent actual al hemofiliei constă în înlocuirea periodică a deficitului de F VIII sau IX prin administrare de produse de sânge uman sau de F VIII şi F IX recombinant, produs în care aceşti factori proteici au fost sintetizaţi în culturi de ţesuturi prin inginerie genetică. Ideal ar fi însă să se asigure o producţie endogenă continuă a acestori factori, pentru a se realiza protecţie împotriva sângerărilor şi a reduce la minimum expunerea la infecţii, risc autentic în terapia de înlocuire. Hemofilia este un candidat foarte atractiv pentru terapia genică, domeniu aflat încă în studiu, dar în fază avansată de finalizare. În prezent se studiază două metode de terapie genică:

– prima constă în introducerea în organismul pacientului cu hemofilie a F VIII folosindu-se ca vector un virus; F VIII este încorporat în vectorul viral (ex. adenovirus) iar acesta este introdus în genomul unui mare număr de celule ale gazdei (ex. introducerea genei F VIII în celulele fibroblastice din piele);

– cea de a două metodă, metoda transkariotică, foloseşte un vector nonviral. Abordarea transkariotică constă în obţinerea unor celule clonate conţinând F VIII prin inserţia unei plasmide. Celulele sunt apoi introduse în organismul gazdă printr-o tehnică simplă de administrare intraperitoneală. S-a constatat că folosirea unui număr mare de celule conţinând cantităţi mici de F VIII este mult mai eficientă decât folosirea unui număr redus de celule cu conţinut mare de F VIII. Existenţa în organism a unor astfel de celule clonate asigură prezenţa F VIII în sânge la niveluri eficiente.

Evoluţie şi prognostic. Boala evoluează în pusee, frecvenţa lor fiind legată de concentraţia factorului VIII şi scăzând pe măsura înaintării în vârstă.

Mortalitatea este de 3-5% şi se produce prin: hemoragie intracraniană, septicemie sau hemoragie postoperatorie.

Prognosticul funcţional este sever: hemofilia este o boală invalidantă prin determinările sale musculare sau articulare, care imobilizează bolnavul timp îndelungat şi care duc la limitarea mersului şi a folosirii membrelor superioare.

Deşi deficitul de factor VIII este permanent, tratamentul substitutiv se impune doar cu ocazia accidentelor hemoragice sau profilactic, înaintea unei intervenţii chirurgicale.

Hemofilia B

Definiţie: este o afecţiune congenitală, transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza scăzută sau anormală a factorului IX.

Hemofilia B este o coagulopatie rară, incidenţa ei fiind estimată la 0,5-1/100.000 iar ponderea ei în cadrul sindroamelor hemofilice fiind de 15-20%.

Structural, factorul IX este tot o globulină, care se sintetizează în ficat în prezenţa vitaminei K. Concentraţia plasmatică normală este de aproximativ 3 mg/l.

Anomalia biologică definitorie a afecţiunii este scăderea factorului IX, fie prin absenţa sintezei [varianta CRM (-) caracterizată prin absenţa antigenului de factor IX şi a activităţii procoagulante a factorului IX], fie prin sinteza unui factor IX anormal [varianta CRM (+) caracterizată prin prezenţa de factor IX, dar cu alterarea activităţii sale procoagulante]. La aceasta se adaugă varianta BM care are în plus particularitatea de a alungi timpul Quick. Spre deosebire de hemofilia A, bolnavii cu hemofilie B CRM (-) pot avea atât forme majore de boală, cât şi forme moderate.

Manifestări clinice. Sunt identice şi greu de deosebit de cele ale hemofiliei A, diferenţele fiind de ordin gradual, în sensul unei proporţii mai mari – peste 50% – de forme clinice atenuate, cu expresie fenotipică minoră.

Hemoragiile păstrează acelaşi caracter provocat: cele exteriorizate („deschise") nu au tendinţă spontană la oprire, antrenând pierderi sanguine mari, cu risc vital serios; cele intratisulare au potenţial de spoliere mai redus, cu tendinţa de sistare în hemoragiile situate în cavităţi închise, dar comportă un risc funcţional major (hematoame viscerale, compresiuni nervoase şi vasculare) sau chiar un risc letal (hemoragie meningocerebrală).

Tabloul biologic este similar cu cel din hemofilia A în sensul modificării testelor de coagulare globală (timp de coagulare, timp Howell, toleranţă la heparină), ca şi a testelor care investighează prioritar tromboplastinoformarea endogenă (PTT, PTT activat, consum de protrombină).

Determinarea nivelului factorului IX permite încadrarea bolnavului în una din formele clinice:

- forma gravă de hemofilie B, cu concentraţie de F IX sub 1%;
- forma moderată cu concentraţie de F IX cuprinsă între 1-10%;
- forma frustă cu concentraţie de F IX mai mare, 10-20%.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate coagulopatiile ce prezintă un tablou clinic asemănător, argumentele

pentru diferenţierea lor fiind în exclusivitate cele de ordin biologic.

Tratament. Respectă aceleaşi obiective şi principii ca în hemofilia A. Particularităţile terapiei în hemofilia B constau în tratamentul substitutiv specific, ce trebuie să ţină cont pe de o parte de timpul de înjumătăţire al factorului IX, care este de 20-22 ore, iar pe de altă parte de capacitatea de corecţie mai redusă a factorului IX.

Administrarea de factor IX în cantitate de 1 U/kg creşte concentraţia de factor IX circulant cu 1,2%, valoare mai mică decât în hemofilia A, datorită difuziunii intra- şi extravasculare a globulinei antihemofilice B.

Produsele de sânge care conţin F IX sunt:
- sânge integral, cu conţinut de 0,5 U/ml;
- plasmă proaspătă şi plasmă veche cu 1 U/ml;
- plasmă antihemofilică, cu 20 U/ml;
- concentrat de factor IX Proplex cu conţinut de 15-40 U/ml.

Concentraţia urmărită a fi atinsă în timpul tratamentului este în medie de 20-40 U/100 ml factor IX.

În tratamentul curativ, doza recomandată este de 20-40 U/kg într-o perfuzie zilnică, cu o durată de administrare în funcţie de severitatea hemoragiei.

Evoluţia şi prognosticul sunt asemănătoare hemofiliei A, agravate de aceleaşi complicaţii.

Boala von Willebrand (pseudohemofilia)

Definiţie. Boala von Willebrand este o afecţiune hemoragică ereditară cu transmitere autozomal dominantă care prezintă anomalii complexe ale hemostazei datorate deficitului cantitativ sau calitativ al factorului von Willebrand (FvW).

Epidemiologie. Incidenţa bolii nu este cunoscută cu exactitate, fiind apreciată la 1/3000-1/5000 de născuţi vii, incidenţă chiar mai mare decât a hemofiliei, fiind astfel socotită cea mai frecventă tulburare hemoragică transmisă genetic. Frecvenţa ei în populaţia generală este de 1-2%.

Etiopatogenie. Factorul vW este o glicoproteină multimerică adezivă cu moleculă uriaşă, prezentă în plasmă (în concentraţie de 5 μg/ml), în celulele endoteliale, structurile subendoteliale şi în trombocite. Ea are două funcţii majore: prima este cea de purtător (*„carrier protein"*) (fig. 13.12.) a factorului VIII (F VIII), având efect de protecţie a acestuia pentru a nu fi îndepărtat din circulaţie de către proteina C activată şi factorul X activat; stimulează sinteza şi reduce imunogenitatea F VIII. Cea de a doua funcţie este de activare trombocitară şi endotelială, de declanşare şi consolidare a hemostazei primare. Factorul vW se fixează pe componentele endoteliale (colagen, aminoglicani ş.a.), modificându-şi conformaţia moleculară, se fixează de receptori ai trombocitelor, iniţiind şi consolidând adeziunea plachetară. Factorul vW mai este cunoscut sub numele de cofactor la ristocetină. Ristocetina este un antibiotic elaborat de *Nocardia*, având acţiune asupra germenilor gram pozitivi. S-a constatat că utilizarea lui a determinat trombocitopenie prin stimularea agregării plachetare. Acest efect nu a fost constatat şi la bolnavii cu boală von Willebrand, iar astăzi se ştie că, pentru a-şi exercita efectul asupra trombocitelor, ristocetina se leagă de fracţiunea macromoleculară a F VIII, de unde denumirea de cofactor la ristocetină. În boala von Willebrand, afectarea acestei componente macromoleculare are ca rezultat o tulburare funcţională a trombocitelor, cu reducerea adezivităţii plachetare, precum şi o reducere a activităţii procoagulante a F VIII.

Genetică şi biologie moleculară. Gena factorului vW este o genă mare (180 Kb cu 52 exoni), situată pe braţul scurt al cromozomului 12. Gena controlează biosinteza FvW care are loc în megacariocite şi celulele endoteliale, printr-o procesare complexă a proteinei precursoare (glicozilare, polimerizare şi clivaj). Boala se transmite autozomal dominant cu expresivitate foarte variabilă. Anomalia de bază constă în deficitul cantitativ şi calitativ al FvW. Anomaliile cantitative ale sintezei FvW caracterizează tipurile 1 şi 3 ale bolii. Tipul 1 are transmitere autozomal dominantă, caracterizează deficitul parţial al sintezei FvW şi este cel mai frecvent întâlnit (70% dintre cazuri). Tipul 3 (2-5%) are transmitere autozomal recesivă şi defineşte absenţa sintezei FvW. Anomaliile calitative ale FvW sunt specifice tipului 2 (15-20%) care are 4 variante, având caracteristica generală de reducere a funcţiilor FvW dependente de trombocit; tipul 2N defineşte varianta cu reducerea afinităţii pentru F VIII. În toate tipurile enumerate, defectele moleculare constau în mutaţii, deleţii, substituţii de nucleotizi ş.a.

Manifestări clinice. Expresia clinică a anomaliilor moleculare a FvW este foarte variată şi asociază sângerări cutaneo-mucoase (15-30% dintre cazuri) cu echimoze şi hematoame (15%). Localizarea sângerărilor, în ordinea frecvenţei, este: epistaxis (56-60%), gingivoragii (32%), sângerări postextracţie dentară şi postoperatorii (25-31%), menometroragii (31%), hematurie macroscopică recurentă (5-6%), hemoragii digestive (5%). Hemoragiile musculare profunde şi hemartrozele sunt excepţionale. Gravitatea hemoragiilor depinde de tipul şi severitatea afectării FvW. Mulţi dintre pacienţii cu tipul 1 şi 2 de boală nu au manifestări hemoragice şi sunt diagnosticaţi ocazional, în timp ce tipul 3 prezintă risc major de hemoragii ameninţătoare de viaţă, hemoragii viscerale, hematoame musculare profunde şi hemartroze. În majoritatea cazurilor de boală von Willebrand, expresia clinică este medie sau uşoară.

Examene de laborator. Tabloul biologic se caracterizează prin deficitul activităţii coagulante a F VIII, dar mai atenuat decât în hemofilie, asociat cu deficitul FvW. Timpul de sângerare este prelungit, prin tulburări funcţionale plachetare de adezivitate şi agregabilitate. Timpul parţial de tromboplastină (TPT) ca şi timpul parţial de tromboplastină activată (TPTA) sunt prelungite,

prin scăderea F VIII_C sub 30 U/dl. Activitatea cofactorului la ristocetină (Factor vW Rco) este scăzută semnificativ. Concentraţia F VIII este scăzută, ca şi cea a FvW. Trombocitele sunt în număr normal, dar prezintă tulburări de adezivitate şi agregabilitate.

Diagnostic diferenţial. Sunt luate în discuţie toate diatezele hemoragice, deoarece boala von Willebrand deţine elemente comune atât cu purpurele (timp de sângerare prelungit, hemoragii cutaneo-mucoase) cât şi cu coagulopatiile (timp de coagulare prelungit, hemoragii intratisulare). Diagnosticul diferenţial cu hemofilia A este precizat de valorile normale ale timpului de sângerare, ale adezivităţii şi agregabilităţii plachetare din hemofilie, precum şi de modul de transmitere X-linkat al acesteia faţă de cel autozomal dominant din boala von Willebrand. Menţionăm şi necesitatea diagnosticului diferenţial cu sindromul von Willebrand dobândit, întâlnit în hemopatii maligne (limfom malign, leucemie limfocitară cronică, sindroame mieloproliferative), tumori solide (tumora Wilms, adenocarcinom, hepatom ş.a.), boli de colagen (lupus eritematos sistemic, sclerodermie), precum şi în alte condiţii patologice cum sunt diabetul zaharat, hipotiroidia, β-talasemia, unele hemoglobinopatii, sau indus de medicamente (acid valproic, ciprofloxacină). În aceste situaţii patologice, FvW este scăzut prin *clearance*-ul plasmatic crescut favorizat de complexele imune circulante, prin adsorţia pe celulele maligne sau prin proteoliză.

Tratament. Acesta cuprinde administrare de Desmopresină (vasopresină), derivate de sânge şi alte măsuri nontransfuzionale.

Desmopresina (DDAVP, 1-amino-8D arginin-vasopresina) este un analog sintetic al vasopresinei. Există fiole de desmopresină care pot fi administrate i.v. Doza de 0,3 μg/kg dizolvată în 50 ml soluţie fiziologică se administrează intravenos în perfuzie cu durată de 30 min. Este asigurată astfel o creştere de 3-5 ori a concentraţiei FvW şi F VIII, care durează 6-8 ore. Este indicată pentru prevenirea sângerărilor în cazul unor extracţii dentare şi intervenţii chirurgicale. Răspunsul cel mai eficient (75% dintre cazuri) este obţinut în tipul 1 de boală von Willebrand. În ţara noastră este disponibil în prezent numai produsul Adiuretin (desmopresină) pentru administrare nazală sub formă de picături, fără efect în boala vW.

Pentru cazurile care nu răspund la administrarea de desmopresină, precum şi pentru cazurile care necesită concentraţii mari de F VIII şi FvW, opţiunea terapeutică constă în administrare de derivaţi de sânge care conţin F VIII şi FvW: plasmă proaspătă sau crioprecipitat (conţine FVIII şi FvW de 5-10 ori mai mult decât plasma). Acestea sunt produse de primă alegere. Sângele proaspăt, plasma proaspătă, plasma antihemofilică, crioprecipitatul şi unele concentrate de F VIII pot corecta în mod prelungit deficitul de coagulare (3-5 zile), ameliorând şi disfuncţia trombocitară. Crioprecipitatul se administrează în doză de 12,5-25 U/kg în perfuzie, la interval de 24-48 ore. Există preparate comerciale de F VIII-FvW cum sunt Haemate P, LFBvW, Alphanate sau cele obţinute prin purificarea cu anticorpi monoclonali sau recombinant, prin inginerie genetică (Octonativ-M, Hemofil-M, Monoclonate P, Recombinate ş.a.) care asigură o bună eficienţă, dar pe care nu le avem în mod curent la dispoziţie.

Concentratul trombocitar (4-5 x 10^{11} trombocite), administrat înainte sau după crioprecipitat, are efecte favorabile.

Tratamentele adjuvante nontransfuzionale vizează antifibrinoliticele şi estrogenii. Acidul ε-aminocaproic în doză de 50 mg/kg în 4 administrări pe zi şi acidul tranexamic, 25 mg/kg în 3 administrări/zi au acţiune antifibrinolitică. Estrogenii, care cresc în mod inconstant şi în proporţii necontrolabile concentraţia FvW, au indicaţie restrânsă în pediatrie. Prednisonul în doză de 0,5-1 mg/kg/zi administrat timp de cca. 5 zile poate fi util în hematuriile recurente.

HISTIOCITOZA CU CELULE LANGERHANS

Histiocitoza este un termen general utilizat pentru a denumi boli ale sistemului reticulo-endotelial. Celulele acestui sistem alcătuiesc sistemul fagocitar mononuclear şi îşi au originea în promonocitele măduvei osoase. Din aceşti promotori iau naştere două linii celulare distincte şi anume o linie celulară cu rol în fagocitoză, care include *monocitele periferice,* din care se formează şi macrofagele tisulare (histiocite) şi o altă linie celulară alcătuită din *celule care prezintă antigenul,* o populaţie celulară dendritică, care nu are nici un rol în fagocitoză. Histocitele Langerhans fac parte din această populaţie dendritică, sunt celule specializate, cu un nucleu palid, lobulat şi neregulat, cu cromatina dispersată, nucleoli mici şi citoplasmă eozinofilă. Nucleul celulei Langerhans este acoperit cu o membrană extrem de subţire care prezintă adânciturі (invaginaţii). Aceste celule fac parte din prima linie de apărare celulară de la nivelul tegumentelor. Caracterele lor histologice permit identificarea celulelor Langerhans prin microscopie optică, dar acestea mai au şi caracteristici specifice histochimice şi imunologice. Toate celulele dendritice sunt pozitive pentru ATP-ază, iar în citoplasma acestora se găseşte o proteină specifică sistemului nervos denumită S100 precum şi α-manozidază. Tehnicile de imunohistochimie identifică CD1a antigen, la antigen şi HTA-1 antigen (*human thymocite antigen*). Cea mai pregnantă caracteristică a celulelor Langerhans, demonstrabilă prin microscopie electronică, este însă un marker ultrastructural reprezentat de granulele Birbeck, nişte organite citoplasmatice cu aspect tubular, pereţi pentalaminari şi o formaţiune terminală mai dilatată, acest aspect permiţând comparaţia cu o rachetă de tenis. Toate celulele sistemului dendritic dispun de granule Birbeck

în citoplasmă. Proliferarea neoncologică (reactivă) a celulelor Langerhans conduce la afecţiunea care a primit denumirea recentă (1987) de histiocitoză cu celule Langerhans (LCH).

Etiologie. Considerată boală de etiologie necunoscută, histiocitoza X (denumire propusă de Lichtenstein în anul 1953) pare să aparţină domeniului bolilor imune sau postvirale. Toţi autorii acceptă că este vorba de o proliferare a celulelor Langerhans, dar că această proliferare nu are caractere neoplazice, deci boala nu este încadrată în rândul bolilor oncologice, cu tot prognosticul extrem de sever al formelor sistemice, multiorganice. Au fost însă identificate unele histiocite clonale!

Ipoteza că LCH ar fi o afecţiune mediată de citokine eliberate în exces este amplu documentată. Citokinele sunt produse solubile secretate de limfocite şi monocite care reglează creşterea celulară şi diferenţierea celulelor hematopoietice, prin legarea de receptori specifici. Activitatea citokinelor reglează astfel diferenţierea celulară, proliferarea, fagocitoza. Celulele din LCH au un comportament aberant, neexplicat, ca şi cum ar fi vorba de o activitate exagerată a citokinelor sau de o pierdere de sub control al acestui proces. Citokinele cele mai implicate sunt factorul de necroză tumorală (TNF α) şi factorul stimulator de creştere a coloniilor.

Teoria unei boli virale este evocată deoarece se ştie că sistemul celulelor mononucleare are rol în imunoreglare. Se pare că în LCH ar exista o subtilă activitate aberantă a sistemului imun, iar boala ar fi rezultatul unei infecţii virale care ar declanşa proliferarea reactivă a celulelor Langerhans. Prin studii minuţioase s-a exclus intervenţia unor virusuri reputate cum sunt HIV, adenovirusurile, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, parvovirusul, virusul herpetic (hominis) şi virusul herpetic tip 6, ultimul fiind suspectat în unele studii de a avea rol patogen în LCH. Societatea Internaţională a Histiocitozei a iniţiat studii extinse asupra etiologiei şi clasificării bolii, astfel că, într-un viitor apropiat, sunt de confirmat unele dintre aceste atractive ipoteze.

Tabloul clinic este foarte diferit, în funcţie de vârsta bolnavului şi numărul organelor afectate. Boala se poate manifesta la un singur organ (sau sistem) sau poate cuprinde concomitent mai multe organe şi sisteme, determinând disfuncţia acestora. Formele multisistemice, mai ales la vârstă mică, se însoţesc de manifestări generale ca febră, scădere în greutate, pierdere a apetitului, apatie.

Leziunile osoase (80% dintre cazuri) pot fi unice sau multiple, asimptomatice (descoperite întâmplător la un examen radiologic) sau, dimpotrivă, pot fi foarte dureroase, însoţite sau nu de tumefacţia părţilor moi. Ele apar cel mai frecvent peste vârsta de 5 ani, mai ales la adolescenţi. Cea mai frecventă localizare este la nivelul oaselor calotei craniene, dar şi la alte oase „late" (coaste, vertebre), mandibulă sau maxilar (poate evolua spre căderea spontană a dinţilor definitivi). Afectarea vertebrelor conduce la vertebra plana (tasare), însoţită de durere locală, scolioză. Afectarea oaselor stâncii temporalului se manifestă cu otoree cronică (otomastoidită cronică). Examenul radiologic al acestor regiuni osoase evidenţiază leziuni litice osoase, relativ bine delimitate, cu margini mai mult sau mai puţin neregulate. Leziunea osoasă unică era clasificată de Lichtenstein sub numele de granulom eozinofil.

Leziunile cutanate se întâlnesc în 50% dintre cazuri, pielea fiind al doilea organ afectat, în ordinea frecvenţei. Leziunile pot fi limitate la pielea păroasă a capului, realizând aspect asemănător dermatitei seboreice, sau sunt extinse la plici, trunchi, membre şi faţă. Elementele patologice sunt eritemato-papuloase, uneori purpurice (chiar în absenţa trombocitopeniei), acoperite cu scuame (exantem peteşial, hemoragic şi scuamos). Leziunile cutanate cu localizare unică se întâlnesc uneori la sugar, unde pot reprezenta prima manifestare a bolii care evoluează ulterior multisistemic. Vechea denumire a acestei forme clinice era de sindrom Letterer-Siwe (fig. 13.14. – A şi B).

Tumefacţia ganglionilor limfatici (33% dintre cazuri) realizează limfadenopatie generalizată, predominant cervicală, mai ales la copilul mai mare şi adolescent (episoade recurente de limfadenopatie). Forma de leziune solitară se poate prezenta ca adenopatie a regiunii cervicale sau inghinale.

Hepatosplenomegalia a fost raportată variabil de către autori (20-43%), mai ales în formele multisistemice. Hepatomegalia reflectă hipertrofia celulelor Kupffer sau hiperplazia acestora (activarea generală a celulelor sistemului imun). Disfuncţia celulară hepatică, care poate fi evidenţiată doar în formele sistemice ale sugarului, se poate manifesta prin hiperbilirubinemie, hipoproteinemie, anomalii ale coagulării. Uneori se asociază ascita. Prezenţa acestor manifestări clinice în momentul diagnosticului întunecă foarte mult prognosticul bolnavului. Splenomegalia poate evolua cu hipersplenism greu de tratat, deoarece atât splenectomia cât şi iradierea splinei sunt de obicei ineficiente.

Leziunile pulmonare se pot întâlni la orice vârstă, dar sunt mai comune în forma multisistemică a sugarului şi în a 3-a decadă de viaţă. Bolnavul prezintă tuse, dispnee, durere toracică, hemoptizie. Radiografia pulmonară evidenţiază infiltrat micronodular difuz în ambele câmpuri pulmonare, care prezintă infiltrate interstiţiale. În timp, aceste leziuni evoluează spre aspectul descris clasic drept „fagure de miere". Lavajul bronhoalvelor poate pune în evidenţă celule Langerhans. În mod obişnuit, acestea se izolează foarte rar prin această tehnică, iar numai prezenţa lor este insuficientă pentru susţinerea diagnosticului. Numai dacă numărul celulelor Langerhans CD1a pozitive depăşeşte 5% se poate aduce în discuţie LCH.

Afectarea măduvei osoase este rară şi se întâlneşte în formele sistemice, multiorganice. În mod normal, celulele Langerhans nu se întâlnesc la nivelul măduvei osoase,

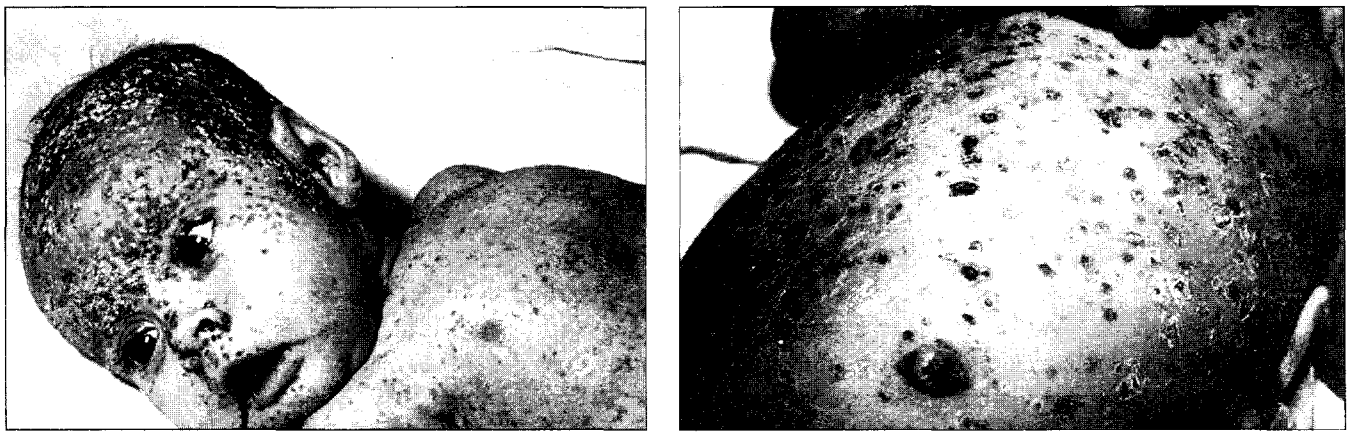


Fig.13.14. **A şi B.** Histiocitoză cu celule Langerhans, manifestări cutanate. Leziuni eritemato-papuloase, unele cu aspect purpuric, acoperite de cruste cu aspect sugestiv pentru dermatita seboreică. Sugar în vârstă de 4 luni (diagnostic confirmat prin biopsie cutanată).

dar atunci când se dezvoltă extensiv (LCH) induc anemie, trombocitopenie şi chiar pancitopenie. Afectarea medulară poate fi evidenţiată prin biopsie de măduvă osoasă şi nu prin simplu aspirat medular. Evidenţierea acestei localizări constituie un element de prognostic grav.

Afectarea tractului gastrointestinal se poate manifesta cu vărsături, diaree, încetinirea ritmului de creştere. Afectarea ileonului se soldează cu malabsorţie şi enteropatie cu pierdere de proteine.

Timusul este infiltrat cu celule Langerhans, prezintă leziuni nespecifice de involuţie, displazie severă şi modificări dismorfice, aşa cum o dovedesc secţiunile obţinute la autopsia bolnavilor decedaţi cu LCH.

Afectarea sistemului endocrin (29-40%). Diabetul insipid este cea mai comună manifestare din cadrul LCH şi apare mai frecvent la bolnavii cu afectare osoasă la nivelul craniului. Invers, orice copil cu diabet insipid va fi evaluat radiologic şi tomografic pentru a se exclude prezenţa unor leziuni litice osoase. Diagnosticul de diabet insipid se poate preciza prin rezonanţă magnetică (MRI) care evidenţiază îngustarea tijei hipotalamo-hipofizare (cu mai mult de 2,5 mm). Asocierea unui deficit al hormonului de creştere cu nanism concomitent se întâlneşte la mai puţin de 10% dintre bolnavi.

Manifestările sistemice se întâlnesc la 1/3 dintre copiii diagnosticaţi la vârstă mică şi constau în febră, stagnare ponderală, anorexie, apatie.

Diagnostic. *Writring Group of Histiocytic Society* a stabilit în anul 1987 criteriile morfologice, imunohistochimice, electronooptice şi clinice obligatorii pentru susţinerea diagnosticului de LCH.

În etapa actuală de exigenţă, diagnosticul pozitiv nu se poate susţine fără biopsie efectuată din leziunile cutanate sau după curetarea leziunilor osoase. Rezultatele obţinute după lavajul bronhoalveolar sunt considerate discutabile (vezi *leziunile pulmonare*). Fragmentul bioptic va fi colorat iniţial cu hematoxilin-eozină şi va fi examinat la microscopul optic. Evidenţierea celulelor Langerhans, cu nuclei polilobaţi şi incizuri la nivelul membranei nucleare, cromatină nucleară dispersată constituie doar o ipoteză diagnostică preliminară. Diagnosticul de certitudine presupune două probe suplimentare de imunohistochimie şi anume ATP-aza şi proteina S100, evidenţiate prin coloraţii speciale, precum şi identificarea markerului CD1a, considerat caracteristic histiocitelor Langerhans. Etapa finală de diagnostic presupune un examen la microscopul electronic al fragmentului bioptic, cu evidenţierea granulelor Birbeck. Aşa cum s-a arătat, acestea sunt structuri tubulare cu perete pentalaminar, cu extremitatea terminală dilatată, cu aspect de „rachetă de tenis" (fig. 13.15., 13.16., 13.17.). Doar parcurgerea celor trei trepte amintite asigură corectitudinea diagnosticului, fără de care formularea prognosticului şi propunerea unei scheme terapeutice nu sunt posibile.

Prognosticul LCH depinde de vârsta bolnavului în momentul diagnosticului şi de numărul organelor afectate. O singură localizare şi vârsta mare a pacientului (adolescent de ex.) sunt considerate elemente de prognostic bun. Prognosticul este sever la sugarul sau copilul mic cu multiple leziuni organice şi disfuncţie multisistemică. Aceste forme clinice pot avea evoluţie fatală. Este esenţială încadrarea bolnavilor în această subgrupă, de aceea se impune supravegherea activă la interval de 1-6 luni, pentru a surprinde extensia leziunilor şi la alte organe. În literatură se citează numeroase protocoale de supraveghere activă a cazurilor de LCH şi se propune intervalul la care se impune reevaluarea, care variază de la 1 la 6 luni!

Evaluările curente presupun hemoleucograma, funcţia hepatică, osmolaritatea urinii, radiografii pulmonare şi osoase, radiografii dentare panoramice, în general „supravegherea scheletului", tomografie computerizată sau/şi MRI a axului hipotalamo-hipofizar.

Se acceptă că leziunile unice, de ex. cele osoase, trebuie considerate în general benigne şi se poate spera la o regresie spontană a lor în interval de săptămâni, luni sau chiar ani.

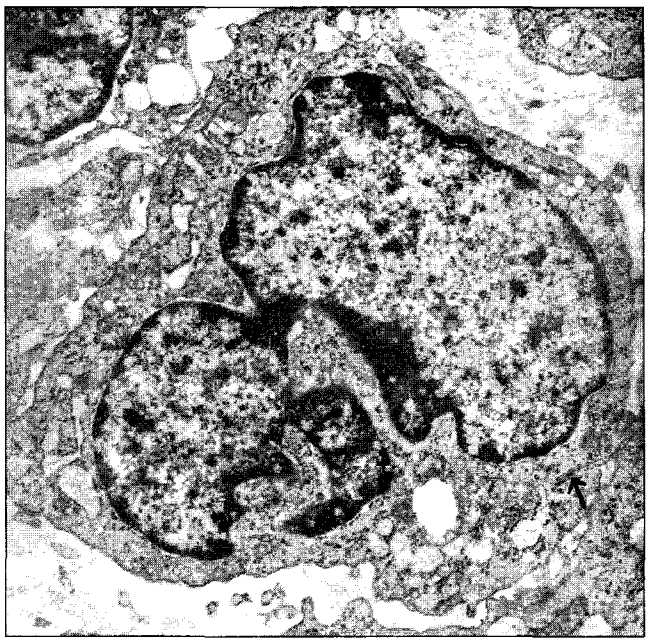


Fig. 13.15. Celulă Langerhans, microscopie electronică (x 14820). Nucleul are formă neregulată, prezintă o incizură adâncă. Se identifică şi granule Birbeck caracteristice (săgeata). (Laboratorul Catedrei de Histologie şi Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, Bucureşti).

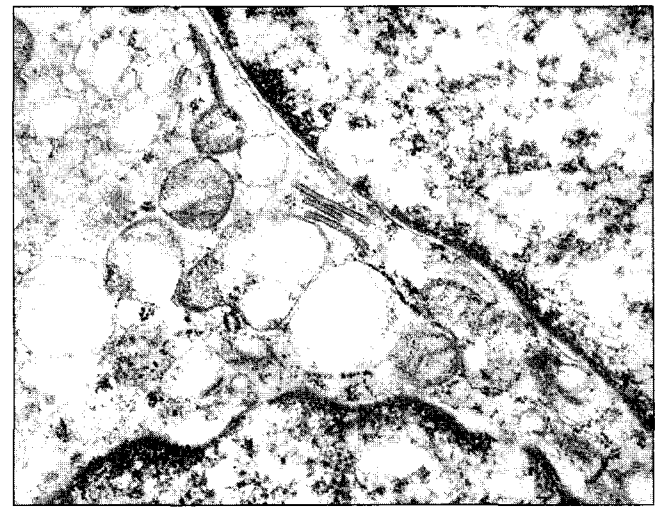


Fig. 13.16. Celulă Langerhans, detaliu de microscopie electronică (x 27950). Granule Birbeck răspândite în organitele celulare (Laboratorul Catedrei de Histologie şi Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, Bucureşti).

Fig. 13.17. Celulă Langerhans. Detaliu de microscopie electronică, pentru evidenţierea granulelor Birbeck (x 54600). Se observă structura tubulară, dilataţia terminală comparată cu o rachetă de tenis, structura pentalaminară a peretelui (Laboratorul Catedrei de Histologie şi Biologie Celulară, Facultatea de Medicină Carol Davila, Bucureşti).

Sechelele tardive depind de forma clinică de boală şi de istoria naturală a acesteia. Se consideră că sunt mai puţin grave decât se credea anterior şi, oricum, ele nu afectează decât 30-50% din cazuri. Cele mai comune sunt diabetul insipid, tulburările de creştere în înălţime, sechelele ortopedice, problemele neurologice şi afectarea capacităţii intelectuale. Există date care susţin că diabetul insipid rezidual se întâlneşte la numai 15% dintre cazuri dacă pacienţii au fost supuşi polichimioterapiei sistemice, faţă de 36% incidenţă dacă tratamentul a fost doar conservator. Tratamentul cu etopozid (inhibitor de topoizomerază) ar conduce la boli neoplazice secundare, aşa cum a fost raportat recent (risc leucemogenic!).

Tratamentul depinde de extensia bolii (numărul organelor afectate) (tabel 13.10.).

Formele localizate (os, piele) au prognostic bun, cu remisiune spontană în cele mai multe cazuri. Prima treaptă de tratament constă în administrarea de corticoizi topic. Dacă leziunile nu se remit, se poate încerca chimioterapie „sistemică blândă". Azot-muştar în aplicaţii topice sau iradierea locală au condus la rezultate bune în unele forme.

Dacă o leziune unică osoasă se însoţeşte de durere vie, deformare a regiunii, fractură în os patologic, pierderea dinţilor definitivi, surditate prin afectarea stâncii temporale, se impun infiltraţii intralezionale cu corticoizi după curăţarea leziunii, radioterapie locală în doze mici (150 cGy/zi, timp de 4 zile). Tratamentul bolnavului cu leziuni osoase multiple nu diferă de cel descris anterior, deoarece

Tabel 13.10. Clasificarea histiocitozelor cu celule Langerhans în funcţie de numărul organelor afectate (după Egeler R.M. şi D'Angio G.J., 1995, modificat).

I. Histiocitoză cu celule Langerhans, formă localizată.
- a. Rash cutanat, confirmat prin biopsie cutanată, fără alte sedii de manifestare a bolii.
- b. Leziuni monoostotice, cu sau fără diabet insipid asociat, afectare ganglionară de vecinătate cu rash cutanat.
- c. Leziuni poliostotice (afectarea concomitentă a mai multor oase sau mai mult de două leziuni litice la un singur os) cu sau fără diabet insipid, afectare ganglionară de vecinătate sau rash cutanat.

II. Histiocitoză cu celule Langerhans, formă extensivă.
- a. Afectarea viscerelor, cu sau fără leziuni osoase asociate, diabet insipid, afectare ganglionară de vecinătate şi/sau rash cutanat, *dar fără semne de disfuncţie organică* a oricăruia dintre următoarele organe: plămân, ficat, sistem hematopoietic.
- b. Afectarea viscerelor, cu sau fără leziuni osoase asociate, diabet insipid, afectarea ganglionilor limfatici din vecinătate şi/sau rash cutanat, dar *asociată cu disfuncţie organică* a oricăruia dintre următoarele organe: plămân, ficat, sistem hematopoietic.

supravegherea activă a demonstrat regresia spontană a leziunilor, fără terapie sistemică, în peste 50% dintre cazuri.

Formele extensive de LCH primesc tratament diferenţiat în funcţie de numărul organelor afectate şi disfuncţia acestora. Unii autori recomandă într-o primă etapă corticoterapia sistemică: prednison 2 mg/kg/zi timp de 6 săptămâni, urmat de o cură de 1 mg/kg/zi timp de alte 4 săptămâni şi apoi cură discontinuă cu prednison. Această recomandare se aplică bolnavilor cu formă multisistemică de LCH, dar fără disfuncţie organică multiplă. Pentru formele multiorganice cu disfuncţie severă (afectare pulmonară + afectarea măduvei osoase + afectarea hepatosplenică + piele + os), se recomandă chimioterapie sistemică, mono- sau polichimioterapie. Una dintre scheme prevede vinblastină intravenos, o dată pe săptămână, în doză de 0,15 mg/kg. Doza se creşte progresiv, cu 0,05 mg/kg, până la apariţia leucopeniei. Administrarea se repetă de 6 ori. Unii autori asociază de la început şi corticoterapie sistemică (vezi mai sus). Alte propuneri terapeutice se referă la clorambucil ca agent terapeutic unic, 5 mg/m^2/zi, timp de 8 săptămâni, cu scăderea dozei la jumătate în etapa ulterioară. S-au mai propus ciclofosfamidă, metotrexat, mercaptopurină, vincristină şi, mai recent, etopozid. Oricum, rezultate favorabile nu se obţin decât în 50-60% dintre cazuri. Din anul 1991 se studiază, într-un protocol internaţional, avantajele terapiei cu vinblastină *versus* etopozid în tratamentul LCH, dar rezultatele nu au fost încă publicate.

Diabetul insipid se tratează substitutiv cu desmopresină.

Cele mai recente publicaţii propun tratament cu ciclosporină în formele multisistemice, cu disfuncţie organică multiplă şi care nu răspund la terapia convenţională. Ciclosporina are efecte imunosupresive şi imunomodulatorii de inhibare selectivă a răspunsului imun celular şi de temperare a eliberării de citokine. Există dovezi privind efectul favorabil al 2-clorodeoxiadenozinei şi al terapiei cu anticorpi monoclonali, variante terapeutice care par a se impune în viitor.

LEUCEMIA ACUTĂ

Leucemia acută limfoblastică (LAL)

LAL este cea mai frecventă boală malignă a copilului, reprezentând 30% dintre toate neoplaziile acestei vârste.

Între 1-5 ani boala are o incidenţă de 6,9/100.000 copii, fiind mai frecventă la băieţi. Evoluţia naturală a bolii, invariabil fatală până de curând, este evident ameliorată sub acţiunea terapiei multimodale care se aplică acum în centre specializate, astfel că cele mai bune rezultate constau în supravieţuiri de peste 5 ani de la punerea diagnosticului la peste 70% dintre cazuri. Riscul recăderii bolii după sistarea chimioterapiei se menţine. Se consideră că LAL este o afecţiune heterogenă.

Transformarea leucemică a limfocitelor are loc în diferite etape de maturare celulară. Factorii „declanşatori" nu sunt suficient de bine identificaţi, dar incidenţa bolii este mai mare la copiii cu anomalii cromozomiale structurale (sindrom Down, anemie Fanconi, sindrom Bloom, sindrom ataxie-telangiectazie). Sindromul Down amplifică de 14 ori riscul LAL. În momentul diagnosticului se contează pe existenţa a 2 x 10^{12} celule leucemice, număr care ar putea fi considerat un *volum critic de start*. Simptomatologia bolii rezultă prin înlocuirea parţială a măduvei hematogene cu celule leucemice şi prin infiltrarea cu celule leucemice a organelor parenchimatoase şi a sistemului nervos.

Diagnosticul presupune examinarea frotiului de sânge periferic, la care se asociază examinarea măduvei osoase obţinută prin puncţie osoasă simplă sau biopsie osoasă (necesară în 10% dintre cazuri). Leucemia este un diagnostic de laborator prin excelenţă (ca toate bolile hematologice).

Clasificarea LAL. Clasificarea celulelor leucemice a devenit extrem de importantă, deoarece permite nu numai formularea diagnosticului, ci şi a prognosticului, precum şi alegerea unor scheme terapeutice adecvate fiecărei variante. Multiple clasificări au fost utilizate de-a

lungul timpului, conforme cu cunoştinţele epocii şi concepţia fiziopatologică. Clasificările moderne sunt extrem de sofisticate şi se bazează nu numai pe aspectul morfologic, ci şi pe prezenţa *markerilor* imunologici de suprafaţă, specifici fiecărui stadiu de diferenţiere celulară. Identificarea acestor *markeri* se face în laboratoare specializate, cu anticorpi monoclonali (tabel 13.11.).

Clasificarea morfologică este acceptată actual la sugestia FAB (*French – American – British Group*). În prezent, LAL este subdivizată în 3 subtipuri: L_1, L_2 şi L_3.

L_1 = LAL limfoblastică, cea mai comună la copil. Limfoblastul este o celulă mică, cu raport nucleo-citoplasmatic în favoarea primului, cu nucleu rotund şi nucleoli proeminenţi.

L_2 = LAL cu limfoblaşti de dimensiuni mai mari, cu raport nucleo-citoplasmatic mai mic, nucleoli proeminenţi.

L_3 = LAL cu limfoblaşti mari cu citoplasmă bazofilă abundentă, care conţine numeroase vacuole. Celula este practic imposibil de distins de celula limfomului Burkitt (limfom cu limfocite B).

Caracterizarea biologică optimă a celulelor leucemice presupune imunofenotiparea, investigaţia citogenetică şi moleculară, determinarea conţinutului în ADN prin *flow-citometrie*, aceste date fiind necesare pentru evaluarea prognosticului şi stabilirea strategiilor terapeutice. Din păcate, aceste metode de identificare nu sunt de uz curent în laboratoarele spitalelor din ţara noastră.

Studiul citogenetic aduce de asemenea informaţii interesante. Astfel, translocaţiile t(8;14) şi t(8;22) au fost întâlnite în LAL cu limfocite T şi sub 5% dintre cazurile de LAL au cromozom Philadelphia, t(9;22), ca în leucemia mieloidă cronică, ceea ce conferă un prognostic nefavorabil. LAL cu celulele nediferenţiate nu are nici un fel de *marker* citochimic, imunologic sau citogenetic.

Reacţia mieloperoxidazei permite diferenţierea citochimică a LAL de leucemia non-limfoblastică (mielocitară). Orice leucemie cu peste 3% blaşti mieloperoxidazo-pozitivi este o leucemie non-limfoblastică.

Reacţia PAS este pozitivă în leucemiile limfoblastice comune CALLA pozitive (*Comun Acute Lymophoblastic Leukemia Antigen*, identificat a fi *markerul* antigenic CD10).

Reacţia fosfatazelor acide pozitivă corespunde LAL cu celulele T.

Tabel 13.11. Markeri antigenici*, CD** în hematopoieza normală şi patologică

Celula	Markeri	Tipul de proliferare malignă
LIMFOCITE T		
Protimocit	HLA – DR, CD_2***, CD_7	Limfom, LAL cu celule T
Timocit cortical	CD_2, CD_7, **CD_5**, CD_4	Limfom T-*cell*, LAL T-*cell*
Timocit medular	CD_2, CD_7, CD_4, CD_8	Limfom T-*cell*, LAL T-*cell*
T-*cell helper*	**CD_4**, CD_2, CD_5, CD_7	Leucemie cronică limfoidă
T-*cell supresor*	**CD_8**, CD_2, CD_5, CD_7	
LIMFOCITE B		
Pre-pre B-*cell*	**CD_{10}**, CD_{34}, CD_{19}, CD_{22}	LAL formă comună
Pre B-*cell*	**CD_{10}**, CD_{19}, CD_{22}	LAL pre B-*cell*
B-*cell* imatur	CD_{19}, CD_{22}, CD_{20}, **CD_{37}**	LAL B-*cell*, limfom Burkitt
B-*cell* matur	CD_{19}, CD_{22}, CD_{20}, CD_{21}, **CD_{37}**	Limfoame non-hodgkiniene
Imunoblast	CD_{19}, CD_{22}, CD_{20}, **CD_{37}**	Limfom imunoblastic non-hodgkinian
MONOCITE		
Monoblast	HLA – DR, CD_{34}, CD_{33}, CD_{13}, CD_{15},	LAM M_5
Promonocit	HLA – DR, CD_{33}, CD_{13}, CD_{14},	LAM M_4
Monocit	HLA – DR, CD_{33}, CD_{14},	LAM M_4
MIELOCITE		
Mieloblast nediferenţiat	HLA – DR, CD_{34}, CD_{13},	LAM M_0, LAM M_1
Mieloblast diferenţiat	HLA – DR, CD_{34}, CD_{13},	LAM M_1, LAM M_2
Promielocit	**CD_{33}**, Mieloperoxidază +	LAM M_3
Mielocit	CD_{15}, CD_{11}b, Mieloperoxidază +	Leucemie mieloidă cronică
MEGACARIOCITE		
Megacarioblast	CD_{41}, CD_{42}b, CD_{61},	Leucemie megacarioblastică M_7
Megacariocit	CD_{41}, CD_{42}b, CD_{61},	Leucemie megacarioblastică M_7
SERIE ERITROCITARĂ		
Eritroblast	CD_{13}, CD_{34}, CD_{71}	Eritroleucemie M_6
Normoblast	CD_{13}, CD_{34}, CD_{71}	Eritroleucemie M_6

* *Markerii* antigenici de suprafaţă apar în diferite etape de diferenţiere a celulelor hematopoietice, fiind caracteristici fiecărei linii celulare.

** CD – sistem de notare a *markerilor* antigenici de suprafaţă ai celulelor hematopoietice. CD = *Cluster Designation.*

*** CD_2 – receptorul pentru fixarea hematiilor de oaie. Este caracteristic limfocitelor T şi apare timpuriu în cursul ontogenezei timice.

Utilizarea imunofenotipării a identificat celulele care au simultan *markeri* caracteristici celulelor limfoide şi mieloide, corespunzător unei origini biclonale (prognostic grav).

Manifestări clinice. Având în vedere că leucemia acută limfoblastică este cea mai frecventă la copii, datele prezentate în continuare se vor referi la aceasta. Tabloul clinic în LAL este foarte polimorf. Debutul cel mai frecvent (75%) este insidios, manifestat prin: anorexie, astenie, indispoziţie, alterarea stării generale, febră, paloare, dureri osteoarticulare, sângerări, modificări neurologice. Mai rar (25%), debutul este brusc. Atunci când boala devine evidentă clinic, este de obicei un neoplasm deja în stadiul IV.

Manifestările clinice în perioda de stare sunt expresia aplaziei medulare şi a infiltraţiei cu blaşti în organe.

Semnele de aplazie medulară sunt:

1. *Sindromul anemic,* manifestat clinic prin paloare, astenie fizică, insuficienţă cardiacă. Sindromul anemic este destul de bine suportat de copil, chiar la valori sub 5 g/dl ale Hb, dacă anemia s-a instalat progresiv.
2. *Sindromul hemoragipar* este consecinţa trombocitopeniei. Apare la 70% dintre cazuri şi se manifestă cu: purpură, echimoze, peteşii, epistaxis grav şi rebel la tratament, gingivoragii, hematemeză, hematurie, hemoragie meningocerebrală.
3. *Sindromul infecţios* este consecinţa scăderii numărului de granulocite. Se manifestă prin: febră, ulceraţii ale tegumentelor şi mucoaselor, angine cu caracter ulcero-necrotic, stomatite, gingivite, anorectite, perforaţii intestinale, infecţii cutanate cu piogeni.

Semne clinice legate de sindromul infiltrativ cu blaşti în organe:

1. *Adenopatiile* pot fi superficiale şi/sau profunde.
2. *Splenomegalia* este frecventă, întâlnită la 20-60% dintre cazuri. Este uneori moderat dureroasă, datorită infarctelor splenice.
3. *Hepatomegalia* este de dimensiuni moderate, dar frecventă.
4. *Tumefacţia amigdalelor palatine,* însoţită de adenopatie submaxilară.
5. *Hiperplazii gingivale* întâlnite în formele de leucemie mieloblastică.
6. *Localizările glandulare* sunt mai frecvent întâlnite cu ocazia recăderilor. Se manifestă cu infiltrare leucemică în testicule, ovare, glande salivare glande lacrimale.
7. *Afectarea osteoarticulară* manifestată prin dureri osoase (frecvente în LAL), cu localizare epifizară şi impotenţă funcţională, dureri de coloană vertebrală cu osteoliză multivertebrală şi deformări cuneiforme.
8. *Manifestările meningocerebrale* apar mai frecvent cu ocazia recăderilor în formele limfoblastice şi constau în „paralizii" de nervi cranieni, convulsii, hemiplegii, poliradiculonevrite, meningoencefalită leucemică, semne de hipertensiune intracraniană.
9. *Manifestări cutanate:* echimoze, purpură, peteşii, ulceraţii, leucemide (infiltrate dermice cu blaşti, mai frecvente la copii).
10. *Manifestări renale:* hipertrofie renală bilaterală prin infiltraţii blastice, fără semne de insuficienţă renală acută.
11. *Manifestări cardiace,* urmare a sindromului infiltrativ cu blaşti de la nivelul cordului, cu tahicardie, dispnee, sufluri.
12. *Manifestările pulmonare* sunt rare şi constau în opacităţi parenchimatoase micronodulare, eventual confluente, cu adenopatie mediastinală şi, eventual, epanşament pleural. Cea mai frecventă asociere simptomatică în LAL la copil este: paloare, febră, dureri osoase.

Investigaţii paraclinice

1. Hemoleucograma:
   - anemie prezentă în 90% dintre cazuri. Este normocromă, normocitară, aregenerativă, cu anizocitoză, inele Cabot şi corpi Jolly;
   - leucocitele variază ca număr în raport cu insuficienţa medulară sau proliferarea blastică malignă. Şansa surprinderii elementelor blastice este cu atât mai mare cu cât numărul de leucocite este mai mare. Când există leucopenie, se face concentrat leucocitar pentru a putea evidenţia elementele blastice. În 80% dintre cazurile de LAL se descoperă elemente blastice în periferie. Prezenţa de celule blastice şi mature fără forme intermediare poartă numele de *hiatus leucemic.* La copil, numărul de leucocite variază foarte mult. Astfel, există forme cu leucocite în număr normal, cu leucocitoză sau cu leucopenie.
2. Mielograma este absolut necesară pentru stabilirea tipului de leucemie. În *formele aleucemice,* când nu se constată blaşti în periferie, ea este singura metodă paraclinică care pune diagnosticul. La debutul bolii aspectul poate fi normal. Pentru a afirma diagnosticul de leucemie, este necesar să se pună în evidenţă 25% elemente blastice pentru LAL şi 15% pentru leucemia acută mieloidă.
3. Tiparea limfoblaştilor în sângele periferic şi în măduvă.
4. Culturi de măduvă osoasă.
5. Puncţia lombară evidenţiază LCR sub presiune, cu prezenţa de blaşti. Afectarea meningee se defineşte prin prezenţa a cel puţin 5 celule şi a cel puţin 1 blast/mm^3.
6. Determinarea cariotipului poate evidenţia cromozomul Ph sau alte modificări cromozomiale.
7. Studii enzimatice medulare, studiul peroxidazelor, reacţia PAS şi cu negru Sudan.

8. Determinarea Hb, Ht, a reticulocitelor, trombocitelor.
9. Fenotipul HLA, atunci când procentul de blaşti este sub 20%.
10. Bilanţul hemostazei.
11. Determinarea grupului sanguin şi a fenotipului eritrocitar.
12. Probele inflamatorii: VSH, fibrinemie, proteina C reactivă.
13. Dozarea imunoglobulinelor (IgG, IgA, IgM).
14. Determinarea transaminazelor (TGP, TGO).
15. Examene radiologice de torace, oase lungi şi craniu. Radiografiile de oase lungi pot arăta zone de osteoporoză metafizară sub formă de benzi clare, transversale (Bety-Vogt).
16. Fundul de ochi arată stază şi edem papilar, hemoragii retiniene, infiltrate retiniene leucemice.
17. Investigaţii bacteriologice: hemoculturi, uroculturi, exsudat faringian. Sunt utile atunci când bănuim o infecţie asociată.
18. Ecografie abdominală.
19. Tomografie computerizată cerebrală, cu sau fără substanţă de contrast. Este utilă pentru a determina localizările blastice cerebro-meningee.
20. Bilanţul metabolic: determinarea ureei, acidului uric, creatininei, calcemiei, glicemiei, ionogramei.

Prognosticul depinde foarte mult de tipul de terapie aplicat, astfel că se poate susţine că terapia însăşi a devenit un factor de prognostic. Incompetenţa sau imposibilitatea de aplicare a mijloacelor terapeutice actuale afectează negativ prognosticul bolnavilor, alături de vârstă şi tipul celular. Se consideră că unele criterii de prognostic nefavorabil (prezenţa limfocitelor T sau B, număr de leucocite între 50-100 x 10^9/l la debutul îmbolnăvirii) nu mai trebuie considerate ca atare, în schimb masa celulelor leucemice şi invazia organelor paranchimatoase, alături de vârsta copilului, se menţin drept criterii cu semnificaţie prognostică. Conţinutul de ADN al celulelor leucemice este de asemenea important pentru prognostic, indexul ADN mai mare de 1,16 având un prognostic bun. Rapiditatea cu care se obţine remisiunea medulară după două săptămâni de terapie standard sau dispariţia blaştilor din sângele periferic, după monoterapie cu prednison, constituie alte elemente de prognostic.

Tratament. Protocolul terapeutic în LAL este standardizat. Conform BFM (*Berlin-Frankfurt-Münster Group*), se contează pe terapie de inducţie prelungită şi intensificată (polichimioterapie), care să prevină apariţia rezistenţei la citostatice şi să obţină dispariţia celulelor leucemice. Aceasta se poate obţine mai eficient la începutul tratamentului, când copilul nu este sever imunocompromis. Aceste multiple droguri citostatice sunt aplicate în secvenţă sau combinate. Terapia multimedicamentoasă, cu durata de 8 săptămâni, cu 6-8 citostatice, pare singura care poate influenţa favorabil şi eficient numărul de 2 x 10^{12} celule leucemice existente la începutul îmbolnăvirii. Este adevărat că şi cu scheme „mai simple", cum ar fi prednison zilnic + vincristină 1,4 mg/kg/săptămână intravenos, se obţine remisiune în 95% dintre cazurile de leucemie fără elemente de prognostic negativ, dar durata şi calitatea acestor remisiuni sunt discutabile. Capacitatea reducţională a fiecărui medicament citostatic nu depăşeşte valoarea de 10^2. Pentru a distruge întreaga masă leucemică sunt necesare 6-8 citostatice.

Figura 13.18. A prezintă tratamentul de inducţie al LAL (BFM,1990). Este adevărat însă că situaţia socio-economică a unor ţări nu permite, inclusiv din cauza preţului, aplicarea generalizată a acestei scheme terapeutice.

S-a introdus noţiunea de *terapie stratificată*, adaptată cazului, în funcţie de criteriile de prognostic sever. Se urmăreşte obţinerea unei *remisiuni complete* clinice şi hematologice, cu sub 5% blaşti pe frotiul medular. Pentru aceasta, tratamentul polichimioterapic se „completează" cu administrarea de metotrexat intrarahidian şi intravenos, în doze care să permită străbaterea barierei hemato-encefalice.

Criterii pentru stabilirea factorilor de risc în LAL:

- numărul de leucocite în momentul diagnosticului;
- vârsta;
- sexul;
- dimensiunile ficatului şi ale splinei;
- afectarea sistemului nervos;
- markeri pre-T sau T pentru limfocite, cu sau fără masă tumorală mediastinală;
- masa iniţială de celule leucemice, criteriu introdus de BFM în 1976, cu foarte mare semnificaţie prognostică, aducând date privind riscul individual de recădere.

S-a alcătuit o diagramă pe care sunt trecute dimensiunile ficatului, splinei şi numărul blaştilor pe frotiul de sânge periferic (fig.13.19.).

În funcţie de aceşti parametri, se stabileşte factorul de risc. Pacienţii cu risc mai mare de 1,2 sunt consideraţi a avea *risc standard*. Acesta coincide, de obicei, cu situaţia în care nu există *markeri* imunologici pentru limfocitul T, iar în frotiul din sângele periferic există sub 1.000 blaşti/ml în a 8-a zi de la începerea tratamentului.

- *risc mediu* = sub 1,7. Aceştia sunt copiii cu sub 1.000 blaşti/ml, în a 8-a zi de la începerea tratamentului;
- *risc înalt* = mai mult sau egal cu 1,7, ceea ce este echivalent cu peste 1.000 blaşti/ml la 8 zile de la debutul tratamentului, peste 5% blaşti în măduvă în a 33-a zi de tratament, toţi bolnavii au translocaţie t(9;22), masă tumorală mediastinală.

În protocolul BFM citat (fig. 13.18. – A şi B), tratamentul de inducţie conduce la obţinerea remisiunii după 4 săptămâni, utilizând asocierea de vincristină, prednison, L-asparaginază şi daunorubicină.

În următoarele 4 săptămâni se aplică tratamentul de consolidare cu ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină, citozină arabinozid (ARA-C), metotrexat intratecal şi iradiere craniană.

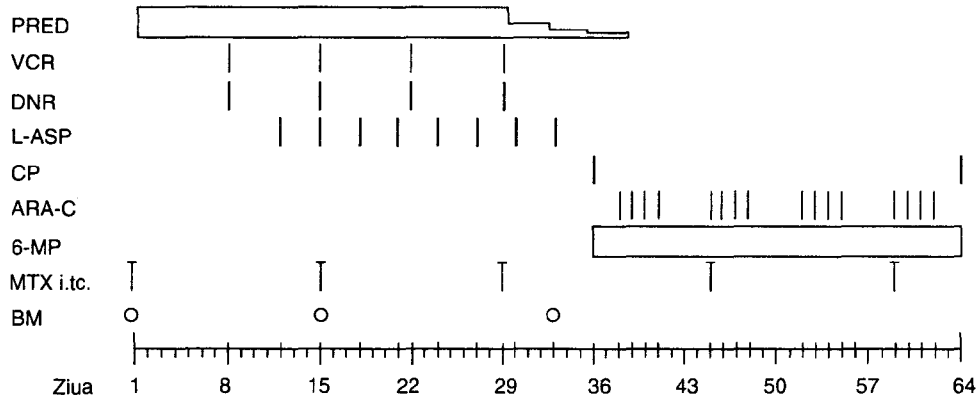


Fig. 13.18. **A.** Terapia de inducţie în LAL (Protocol BFM – 1990). PRED: prednison p.o. 60 mg/m²/zi; VCR, vincristină i.v. 1,5 mg/m² (doza maximă la o administrare: 2,5 mg); DNR, daunorubicin i.v. 30 mg/m²/zi; L-ASP: L-asparaginază perfuzie 1h 10.000 U/m²/zi; CP ciclofosfamidă i.v. 1000 mg/m²/zi; ARA-C: citozină arabinozid i.v. 75 mg/m²/zi; 6-MP: 6-mercaptopurină p.o. 60 mg/m²/zi; MTX: metotrexat intratecal, 6-12 mg, doză dependentă de vârstă, BM: biopsie medulară.

Tratamentul de întreţinere constă în 6-mercaptopurină şi metotrexat. În această perioadă se utilizează şi puls-terapia de reinducţie cu vincristină şi prednison, uneori şi ciclofosfamidă. Durata tratamentului este de 21-36 luni. Se contează pe un procent de vindecare de peste 70% (79%) după 5 ani.

În funcţie de calitatea tratamentului, riscul recăderilor se menţine ridicat la 3 ani de la sistarea oricărei intervenţii terapeutice. Recăderea poate fi hematologică (la nivelul măduvei osoase) sau în sedii extramedulare (sistem nervos sau testicule).

Transplantul de măduvă osoasă (TM) a fost considerat o variantă acceptabilă, cu toate că presupune dificultăţi tehnice şi este grevat de o mortalitate de 5-10%. 20-30% dintre primitori manifestă rejet de grefă, iar 10-15% fac fenomene cronice de rejet acut de grefă. Se preferă TM allogenic (membri ai familiei, fraţi), dar acesta nu este posibil în mai mult de 35% dintre cazuri.

Este acceptat astăzi că TM va fi recomandat, după obţinerea remisiunii, unui număr selecţionat de cazuri cu risc înalt. El este indicat tuturor cazurilor la cea de a doua recădere, dar chiar după transplant medular riscul recăderii se menţine la 40% pentru această categorie de bolnavi. Va fi judecată oportunitatea iradierii totale (sau fracţionată) a corpului, a tratamentului cronic cu ciclosporină (pentru profilaxia rejetului de grefă), a chimioterapiei cu etopozid (VP 16) în doză de 60 mg/m².

Tratamentul suportiv constă în transfuzii de sânge sau masă eritrocitară, profilaxia infecţiilor cu *Pneumocystis carinii,* proprie subiecţilor imunodeprimaţi. În timpul curei de inducţie a remisiunii există pericolul hiperuricemiei şi al insuficienţei renale acute, datorită distrugerii unui mare număr de celule leucemice. Suplimentarea aportului de lichide şi tratamentul cu allopurinol constituie soluţia terapeutică recomandată.

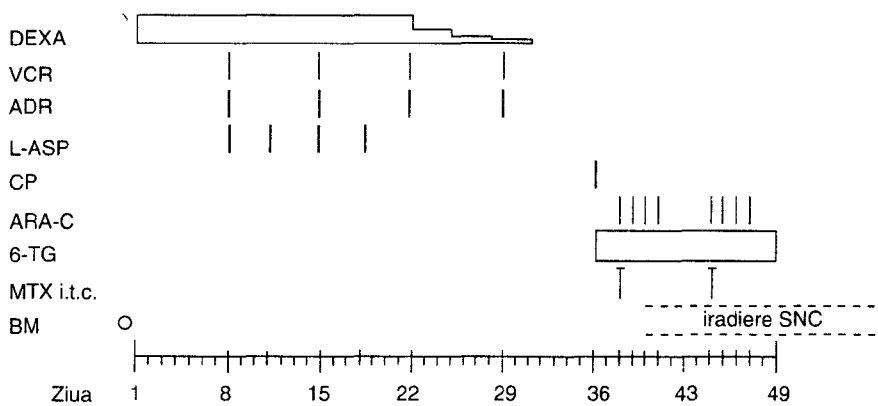


Fig. 13.18. **B.** Terapia de reinducţie în LAL (Protocol BFM – 1990). DEXA: dexametazonă p.o. 10mg/m²/zi; VCR: vincristină i.v. 1,5 mg/m² (doza maximă la o administrare: 2,0 mg); ADR: adriamicină i.v. 30/m²/zi; L-ASP: L-asparaginază perfuzie 1h 10.000 U/m²/zi; CP: ciclofosfamidă i.v. 1000 mg/m²/zi; ARA-C: citozină arabinozid i.v. 75 mg/m²/zi; 6-TG: 6-tioguanină p.o. 60 mg/m²/zi; MTX: metotrexat intratecal, 6-12 mg, doză dependentă de vârstă, BM: biopsie medulară.

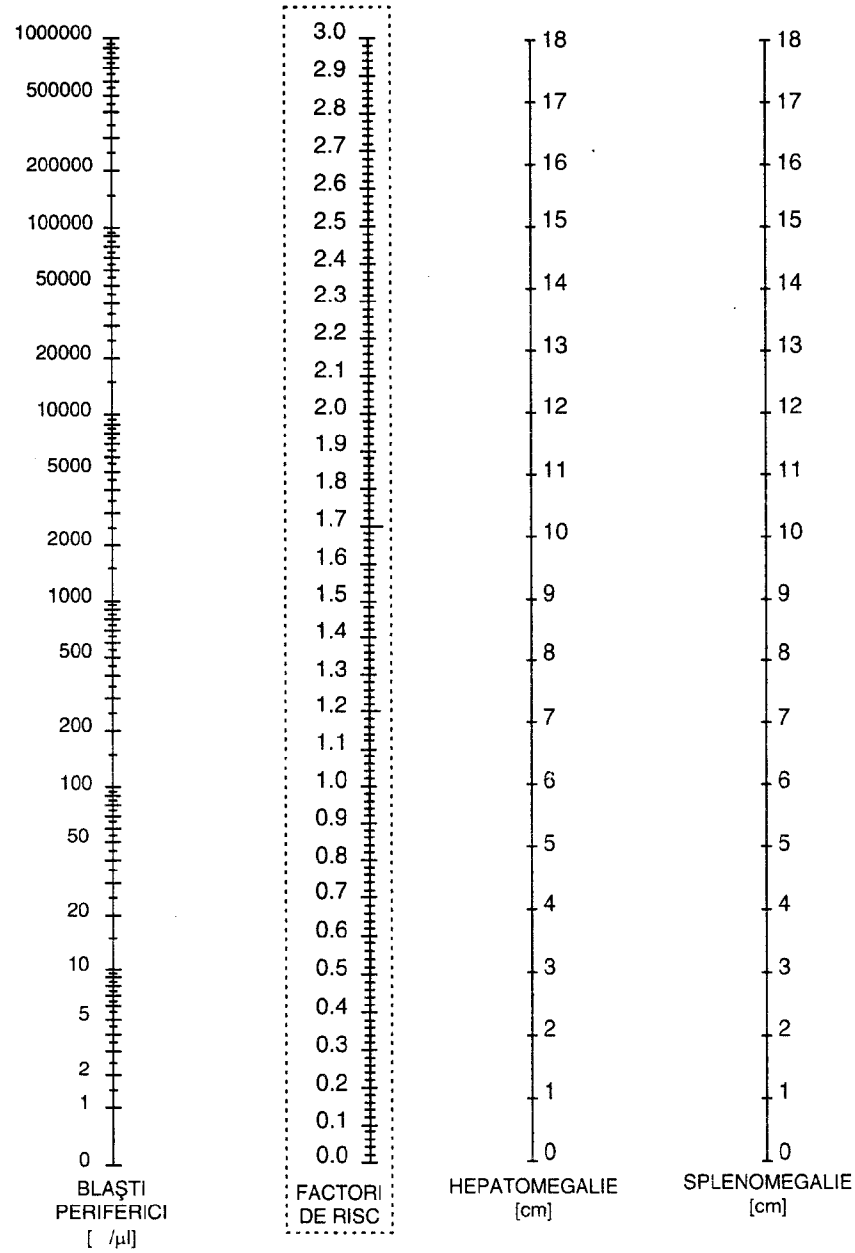


Fig. 13.19. Cuantificarea factorilor de risc în LAL. Diagramă propusă de BMF. Se au în vedere numărul blaştilor din sângele periferic şi dimensiunile ficatului şi splinei.

În cursul tratamentului chimioterapic intensiv cu doze mari pot interveni urgenţe precum septicemia, enterocolita toxică, obstrucţia venei cave superioare, hemoragii intracraniene sau gastrointestinale, insuficienţă hepatică, renală sau cardiacă. Serviciile specializate trebuie să fie pregătite să asiste aceste complicaţii. Este de dorit ca tratamentul LAL să se practice în secţii specializate de hemato-oncologie pediatrică.

Leucemia acută non-limfoblastică sau leucemia acută mieloblastică (LAM)

LAM la copil este reprezentată de un grup heterogen de boli, care acoperă aproximativ 20% dintre cazurile de leucemie acută la copil, fiind considerată o afecţiune relativ rară. În contrast cu rezultatele terapeutice obţinute în LAL, rezultatele din LAM sunt mai puţin satisfăcătoare; 20% dintre cazuri nu intră în remisiune şi un număr semnificativ de bolnavi prezintă recăderi, în ciuda unei terapii post-remisiune aplicate cu rigurozitate.

Clasificarea FAB a LAM este următoarea:

M0 = forme nediferenţiate; *marker:* CD_{34}, CD_{13}

M1 = forme de maturaţie minimă; reacţia peroxidazelor peste 3%; *marker:* CD_{34}, CD_{13}

M2 = granule, corpusculi Auer, reacţia peroxidazelor şi reacţia negru Sudan ++. Imunofenotiparea identifică *marker*-ul CD_{13};

M3 = promielocitară, cu peroxidaza şi reacţia negru Sudan ++; *marker*: CD_{33};

M4 = mielomonocitară, peroxidazo pozitivă, esterază nespecifică pozitivă; *marker*: CD_{14};

M5 = monoblastică, nediferenţiată, esterază nespecifică pozitivă, PAS ±; *marker*: CD_{15};
M6 = eritroleucemie, eritroblaşti şi mieloblaşti; *markeri*: CD_{13}, CD_{34}, CD_{71};
M7 = leucemia cu megacarioblaşti; *markeri*: CD_{41}, CD_{61}.

Unele cazuri de LAM sunt secundare şi apar în evoluţia unor sindroame displazice.

Tratament. Există numeroase protocoale terapeutice utilizate în centrele specializate europene sau americane. Dintre acestea, protocolul BFM (*Berlin-Frankfurt-Münster*) propus şi impus de Prof. Riehem din Hannover oferă rezultate dintre cele mai bune.

Perioda de inducţie/consolidare, care urmăreşte obţinerea remisiunii, constă dintr-o asociere de 5 citostatice care sunt administrate timp de 8 săptămâni. Acestea sunt: citozină-arabinozid (ARA-C), antraciclina (daunorobicina sau doxorubicina), 6-thioguanina, vincristina, etopozid şi steroizi. Superioritatea protocolului pare să ţină de recomandarea a 7 zile de perfuzie endovenoasă continuă cu ARA-C în doză de 100 mg/m^2, la care se asociază daunorubicină în bolus, în zilele 0, 1 şi 2, în doză de 45 mg/m^2.

Remisiunea se obţine cel mai dificil în formele M4 şi M5. Etopozid pare a avea efect particular favorabil în aceste forme.

Criterii operaţionale pentru declararea remisiunii în LAM:

Măduvă: 20% blaşti la biopsia medulară;

Frotiu medular: sub 5% blaşti, fără corpusculi Auer, cu semne de maturitate a tuturor liniilor celulare;

Sânge periferic: leucocite peste 15.000/mm^3, trombocite peste 100.000/mm^3, absenţa mieloblaştilor pe frotiu.

Sedii extramedulare: absenţa blaştilor în LCR sau fără infiltraţie leucemică a ţesuturilor moi (clorom) (fig. 13.20.).

Această situaţie „privilegiată" trebuie să dureze peste 4 săptămâni.

Recăderile LAM sunt declarate în următoarele situaţii:

- reapariţia blaştilor în sângele periferic;
- peste 5% blaşti pe frotiul medular;
- blaşti în LCR.

În alegerea protocolului terapeutic (în vederea „stratificării tratamentului"), se au în vedere factorii de risc pentru recădere, care sunt foarte bine cuantificaţi în funcţie de analiza multivariantă a factorilor de risc, în care sunt incluse următoarele criterii:

- vârsta bolnavului;
- tipul celular (clasificarea FAB);
- numărul de leucocite la începutul tratamentului;
- corpusculii Auer în mieloblaşti;
- numărul de eozinofile în măduvă.

Ultimele două citate constituie elemente de prognostic favorabil. Răspunsul la terapia aplicată este, de asemenea, cuantificat.

Fig. 13.20. Clorom (mieloblastom) într-un caz de leucemie mieloblastică. Se remarcă protruzia bilaterală a globilor oculari. Infiltraţia leucemică a ţesuturilor periorbitale a primit denumirea de clorom datorită culorii verzui realizată de derivaţii de mieloperoxidază din mieloblaşti.

În funcţie de factorii de risc, bolnavii sunt împărţiţi în două grupe:

- bolnavi cu risc mic şi prognostic bun pe termen lung, care nu au indicaţie de TM (transplant medular) după prima remisiune. Rata de supravieţuire a acestora este de 80% la 5 ani de la diagnostic;
- bolnavi cu risc ridicat, care se recrutează dintre cazurile fără corpusculi Auer, cu eozinofilie medulară peste 3% şi număr de leucocite peste 20.000/mm^3, tip M4 şi M5, vârstă mică. Aceşti bolnavi beneficiază de TM cu ocazia obţinerii primei remisiuni.

Recomandările terapeutice în LAM sunt următoarele:

- inducţia remisiunii prin polichimioterapie;
- TM alogenic, la copiii cu risc ridicat, după obţinerea primei remisiuni;
- TM alogenic sau autolog la cea de a doua recădere.

Schema aceasta, care presupune polichimioterapie ablativă urmată de TM pare logică, dar rezultatele TM depind foarte mult de dotarea tehnică şi profesionalismul celor care îl practică, încât va fi efectuat exclusiv în centre specializate. Rejetul de grefă şi recăderile după TM sunt cunoscute.

Terapia de întreţinere este recomandată bolnavilor care nu sunt îndrumaţi către TM, având risc scăzut de recădere. Scopul urmărit este cel de a asigura distrugerea tuturor celulelor leucemice cu doze mai mici de chimioterapice. În unele protocoale, tratamentul de întreţinere constă din administrarea zilnică de thioguanină, la care se asociază lunar puls-terapie cu vincristină, ARA-C, ciclofosfamidă şi azacytidină. Durata tratamentului de întreţinere este de maximum 2 ani, după care bolnavul este declarat vindecat

şi va fi urmărit pentru eventualitatea apariţiei recăderilor, care întunecă prognosticul.

Terapia suportivă se asociază polichimioterapiei şi radioterapiei. Se adresează complicaţiilor infecţioase, deoarece medicaţia agresivă utilizată conduce la depresie medulară gravă. Dintre infecţiile care survin (sepsis, pneumonii), 37% sunt fungice.

Hemoragiile cerebrale complică adesea evoluţia bolii, deci se încearcă prevenirea lor prin transfuzie de masă trombocitară.

Vancomicina pe cale orală este indicată în enterocolitele pseudomembranoase cu *Clostridium difficile.*

În faza neutropenică se recomandă profilaxia cu cotrimoxazol, atât a infecţiilor bacteriene, cât şi a infecţiei cu *Pneumocystis carinii,* posibile la copilul imunosupresat.

Tratamentul localizărilor extramedulare din LAM: leucemia SNC şi cloromul părţilor moi adiacente oaselor bolii craniene şi orbitei răspund favorabil la radioterapia locală.

LIMFOAME

În grupa limfoamelor se disting două mari entităţi: limfoame hodgkiniene şi nehodgkiniene.

Boala Hodgkin

Boala Hodgkin (limfomul malign hodgkinian) se mai numeşte limfogranulomatoză malignă. Este o afecţiune a sistemului limfohistiocitar, caracterizată din punct de vedere histologic printr-o proliferare celulară malignă, cu prezenţa de celule Reed-Sternberg, proliferare intricată cu o reacţie inflamatorie granulomatoasă, ceea ce a impus în trecut denumirea de limfogranulomatoză malignă.

Incidenţă. Boala Hodgkin reprezintă 40% dintre limfoamele maligne şi a treia cauză de malignitate la copil, după leucemii şi tumori cerebrale. Incidenţa este mai mare la sexul masculin (3/1). Frecvenţa maximă este în jurul vârstelor de 5-6 ani şi 10-11 ani. Boala este descrisă rar sub vârsta de 2 ani.

Particularităţile bolii Hodgkin la copil:

1. Debutul este cel mai adesea localizat;
2. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul ganglionilor cervicali;
3. Evoluţia este un timp bună, uneori citându-se regresiuni spontane de scurtă durată;
4. Semnele de evolutivitate clinico-biologică sunt reduse şi apar relativ mai târziu decât la adult;
5. Aspectul histopatologic este mai puţin malign;
6. Răspunsul terapeutic este mai bun;
7. Indicele de supravieţuire este net superior faţă de adult;
8. În anumite condiţii se poate obţine o vindecare aparentă (remisiune clinică şi hematologică completă) de lungă durată, ceea ce permite ca în ultima vreme să vorbim de vindecare reală.

Etiopatogenie. Cauza bolii este necunoscută. Sunt disputate două concepte diferite: teoria infecţios-inflamatorie şi cea neoplazică. Ambele ipoteze se sprijină pe argumente indirecte.

1. Teoria infecţios-inflamatorie. Astăzi se discută mult posibilitatea etiologiei virale, deşi agentul cauzal nu a fost identificat. Poarta de intrare a acestuia ar putea fi respiratorie şi/sau digestivă. Aceasta ar explica incidenţa mai mare a adenopatiilor cervicale, mediastinale şi abdominale la debutul aparent al bolii. Problema transmisibilităţii bolii este susţinută de existenţa unor cazuri de îmbolnăvire a ambilor soţi dintr-o familie. În etiologia bolii este incriminat rolul oncogen al virusului Epstein-Barr.

2. Teoria neoplazică. Cercetările moderne susţin existenţa unei boli infecţios-inflamatorii care va induce apariţia unei clone celulare maligne, care urmează să prolifereze apoi autonom. În această afecţiune, celulele neoplazice sunt reprezentate de celulele Reed-Sternberg şi Hodgkin. Se consideră că aceste celule ar fi limfocite transformate. S-a propus filiaţia de la limfocitul B, deoarece unii autori pun în evidenţă pe suprafaţă şi în citoplasma acestor celule prezenţa de IgG, în timp ce alţii cred că derivă din limfocitul T, iar alţii din transformarea macrofagului. Transformarea malignă a acestor celule afectează structura antigenică, cu pierderea sau modificarea unuia sau mai multor antigene de histocompatibilitate. Faţă de aceste celule anormale se declanşează o reacţie a limfocitelor T normale, asemănând boala Hodgkin cu boala „grefă contra gazdă".

Anatomie patologică. Histologic, procesul tumoral se prezintă ca o asociere de celule tumorale şi celule normale de tip inflamator (limfocite, histiocite, granulocite). Celulele tumorale au aspect mononuclear, cu caracter de malignitate evidentă (celule Reed-Sternberg, rare celule sternbergoide, celule Hodgkin).

Celula Reed-Sternberg este o celulă gigantă de 15-40 microni, cu citoplasma abundentă, slab bazofilă, cu nucleu unic sau multiplu, neregulat sau polilobat. Nucleolii sunt unici sau multipli, de talie mare şi bine conturaţi. Celulele Hodgkin sunt mai mici şi au nucleu unic, mai regulat, cu nucleoli vizibili şi o citoplasmă abundentă, uneori vacuolată. În prezent este acceptată clasificarea lui Lukes şi Butler din 1965:

1. Boala Hodgkin cu predominenţă limfocitară: se caracterizează prin absenţa limfocitelor diferenţiate, mature şi a celulelor Reed-Sternberg sau sternbergoide. Are prognostic bun.

2. Boala Hodgkin cu scleroză nodulară: este caracterizată prin dezvoltarea abundentă de benzi fibroase, care septează ganglionul în noduli formaţi dintr-un ţesut cu aspect hodgkinian, în care se observă limfocite, histiocite şi celule Reed-Sternberg, plus granulocite neutrofile, eozinofile şi plasmocite. Prognosticul este bun.

3. Boala Hodgkin cu celularitate mixtă: prezintă celule mari, cu nucleu palid şi celule Reed-Sternberg, proliferare

tumorală care alterează profund structura ganglionară. Prognosticul este rezervat.

4. Boala Hodgkin cu depleţie limfocitară: tipică pentru această formă este sărăcia mare de limfocite, într-un ţesut tumoral care îmbracă fie tabloul de sarcom Hodgkin, fie de fibroză difuză.

Această clasificare histologică permite o mai bună legătură cu tabloul clinic, putându-se afirma că, în funcţie de numărul limfocitelor, se poate determina gradul de malignitate a bolii. Cu cât sunt mai multe limfocite, cu atât malignitatea este mai mică. Având în vedere importanţa aspectului histologic referitor la prognostic, biopsia ganglionară este obligatorie în boala Hodgkin. În general, tipul histologic este acelaşi în toate organele interesate, iar leziunile sunt incomplet exprimate în organele nelimfoide, unde îmbracă mai ales aspect nodular.

Fiziopatologie. Debutul bolii Hodgkin este cel mai frecvent ganglionar unifocal şi mai rar multicentric (generalizat de la început).

Calea de diseminare a leziunilor de la nivelul ganglionilor afectaţi iniţial este dublă: limfatică şi hematogenă.

Diseminarea limfatică se produce în felul următor:
- de la nivelul localizărilor cervicale către fosa supraclaviculară, regiunea cervicală controlaterală, axilar.
- de la nivelul ganglionilor supraclaviculari către axilă.
- de la ganglionii subfrenici, prin canalul toracic, spre regiunea supraclaviculară.
- de la ganglionii axilari către regiunile mediastinală şi supraclaviculară.

Pentru diseminarea pe cale hematogenă pledează:
- existenţa de forme de boală generalizată de la început.
- existenţa cazurilor în care unei localizări cervicale înalte îi urmează o extensie abdominală, fără interesare mediastinală.
- afectarea splenică este deseori prezentă de la început.
- unii autori afirmă existenţa de celule Reed-Sternberg în sângele periferic.

Manifestări clinice

1. Adenopatia reprezintă modalitatea cea mai frecventă de debut. De obicei, sunt afectaţi ganglionii laterocervicali unilateral. Alteori, debutul poate fi prin afectarea ganglionilor supraclaviculari, axilari şi inghinali. Se admite că debutul este unifocal, iar în evoluţie este interesat întregul grup ganglionar, care formează un bloc ganglionar, cu ganglioni de dimensiuni şi vârste diferite. Ganglionii afectaţi sunt de consistenţă fermă, indolori, nu aderă pe planurile profunde şi nici superficiale, dar pot adera între ei, formând conglomerate ganglionare. Nu se însoţesc de modificări inflamatorii. Debutul clasic al adenopatiei este laterocervical stâng. Atunci când se extinde şi în dreapta realizează aspectul de „gât proconsular". Alteori, debutul presupune decelarea unei adenopatii profunde.
2. Semne de afectare generală: transpiraţii nocturne abundente, febră neexplicată, scădere ponderală, somnolenţă, oboseală, anorexie, prurit cutanat.
3. Afectarea pulmonară: dispnee cu tahipnee, cu apariţia în timp a insuficienţei respiratorii. Radiologic, pot apărea opacităţi asemănătoare cu cele din infecţiile respiratorii fungice.
4. Afectarea hepatică se asociază cu manifestări de obstrucţie biliară, cu creşterea bilirubinei directe şi indirecte şi apariţia icterului, creşterea fosfatazelor alcaline.
5. Afectarea măduvei osoase se traduce prin neutropenie, trombocitopenie, anemie.
6. Afectarea tractului gastrointestinal se manifestă prin ulceraţii şi sângerări.
7. Manifestări neurologice: infiltrare tumorală extradurală, cu fenomene de compresiune în canalul spinal.
8. Afectarea sistemului imunitar se manifestă printr-o diversitate de tulburări imunologice, ca: anemie hemolitică autoimună, sindrom nefrotic. Infecţiile cu virus varicelo-zosterian sunt frecvente. Apar la 1/3 dintre cazuri, în formele generalizate cu afectare pulmonară. În caz de neutropenie, pacienţii sunt susceptibili de a contracta infecţii bacteriene severe.

Investigaţii paraclinice

1. Hemoleucograma arată:
   - anemie hipocromă microcitară sau anemie hemolitică autoimună;
   - numărul de leucocite este variabil, de la leucopenie la leucocitoză;
   - formula leucocitară arată neutrofilie cu limfopenie, în special în stadiile avansate, traducând deficitul imunităţii celulare;
   - uneori găsim monocitoză şi eozinofilie, fosfatază alcalină leucocitară crescută;
   - la debutul bolii hemograma poate să fie normală.
2. VSH crescut în perioadele de evolutivitate şi scăzut în perioadele de remisiune.
3. Fibrinemie crescută peste 500 mg/dl.
4. Electroforeza proteinelor serice: hipoalbuminemie şi hiper α_2-globulinemie.
5. Sideremie scăzută prin deturnarea fierului.
6. Cupremie crescută.
7. Medulograma poate fi normală înainte de invazia hodgkiniană.
8. Imunograma umorală poate fi normală sau arată imunodepresie.
9. Explorarea imunităţii celulare prin IDR sau antigene fungice, diminuarea transformării limfoblastice în prezenţa fitohemaglutininei; testul de migrare a macrofagelor poate arăta un deficit imun care evoluează paralel cu boala.
10. Scintigrafia hepatică sau puncţia hepatică pot aprecia extensia hepatosplenică a afecţiunii.

11. Biopsia ganglionară pune diagnosticul de certitudine (aspect histologic tipic).
12. Examenele radiologice apreciază extensia bolii.
13. Limfografia poate aprecia extensia adenopatiilor, dar nu oferă imagini tipice pentru boala Hodgkin.
14. Alte investigaţii necesare pentru a aprecia evolutivitatea bolii sunt: tranzitul baritat, urografia, aortografia, arteriografia, cavografia, tomografia computerizată şi mai ales ecografia abdominală, care evidenţiază extensia subdiafragmatică a bolii.

Diagnosticul pozitiv. Se stabileşte pe baza examenului clinic (adenopatie periferică sau profundă, însoţită de astenie, anorexie, transpiraţii, febră, prurit), teste inflamatorii pozitive, semne hematologice (leucocitoză cu neutrofilie, eozinofilie, limfopenie), biopsie ganglionară (care va fi efectuată în toate cazurile de suspiciune de boală Hodgkin). Puncţia ganglionară nu este concludentă şi este preferabil să se practice de la început biopsia ganglionară în toate cazurile suspecte.

Diagnosticul diferenţial

1. Adenopatii inflamatorii bacteriene. Adenopatia inflamatorie este deseori simetrică, dureroasă, cu periadenită. Evoluează bine sub tratament antibiotic.
2. Adenopatia TBC asociază noţiunea de contact infectant, hiperergie la tuberculină.
3. Adenitele cu mycobacterii atipice sunt rare în afara infecţiei HIV şi greu de diagnosticat.
4. Adenopatii virale produse de infecţii cu virus APC, ECHO, Coxackie, Epstein-Barr.
5. Toxoplasmoza dobândită (serologie pozitivă caracteristică).
6. Boala „ghearelor de pisică".
7. Limfoame nehodgkiene: debutul este multicentric, punctul de plecare putând fi ganglionar (1/3 dintre cazuri localizat cervical), dar pot fi afectate şi organe extraganglionare (amigdale, plăci Payer) sau extralimfatice. Ganglionii sunt duri, aderenţi, cu edem periganglionar. Se însoţesc de hepatosplenomegalie şi transformare leucemică a formulei sanguine.
8. Sindromul muco-cutanat ganglionar care evoluează la copilul mic cu febră, adenopatie cervicală, conjunctivită, exantem polimorf generalizat, hiperemie palmo-plantară (boala Kawasaki).
9. Adenopatii cervicale prin metastaze ganglionare (carcinom de cavum, carcinom tiroidian).
10. False adenopatii cervicale: chiste dermoide, hemangiom, limfangiom chistic, chist de canal tireoglos, neurinom.
11. Alte cauze de adenopatie: leucemii, colagenoze, sarcoidoză, ARJ, actinomicoza, bruceloza, tularemie, infecţia HIV.

Stadializarea bolii Hodgkin (clasificarea de la Ann Arbor, 1971):

- *stadiul I:* boală limitată la un singur grup ganglionar;
- *stadiul IE:* boala limitată la un singur teritoriu extralimfatic;
- *stadiul II:* boala limitată la două sau mai multe regiuni ganglionare, de aceeaşi parte a diafragmului;
- *stadiul IIE:* o localizare extralimfatică + una sau mai multe localizări ganglionare de aceeaşi parte a diafragmului;
- *stadiul III:* boala localizată ganglionar de ambele părţi ale diafragmului;
- *stadiul IIIE:* idem + o localizare extralimfatică;
- *stadiul IIIS:* idem + localizare splenică;
- *stadiul IV:* boală difuză.

Toate stadiile se subîmpart în:

A = fără manifestări sistemice;

B = cu manifestări sistemice.

Tratamentul bolii Hodgkin se bazează pe radioterapie în asociere cu polichimioterapie, indiferent de stadiul bolii. Radioterapia este prioritară în stadiile I şi II, iar chimioterapia în stadiile III şi IV.

În stadiile I şi IE se va practica radioterapie „în manta" sau câmpuri echivalente, cu 3.000-3.500 rad în interval de 3-4 săptămâni. Dozele mai mici implică riscul recăderilor, iar dozele mai mari pot induce mielodepresie, nefrite, pericardite, hepatite radioinduse. Necesitatea de a aplica doze mari de iradiere pe câmpuri extinse a făcut imperioasă introducerea tehnicilor moderne de iradiere cu energii înalte (iradiere megavoltată) cu ^{60}Co, acceleratori liniari de particule, betatroane.

Câmpul de iradiere „în manta" cuprinde grupele ganglionare supradiafragmatice (cervicale, axilare, mediastinale). După cura de radioterapie se face o pauză de o lună de zile, după care urmează administrarea chimioterapiei combinate, sub forma schemelor MOPP, COPP, MVPP, MABOP, B-DOPA etc., timp de 12 săptămâni. Cea mai utilizată este schema MOPP, care cuprinde:

1. Agent alchilant: Mustine (azotiperita, caryolsine) 6 mg/m^2 (0,2 mg/kg), în două doze i.v., în zilele 1-8.
2. Inhibitor al mitozei: Oncovin (Vincristina) 1,4 mg/m^2 (0,05 mg/kg) i.v. în zilele 1 şi 8.
3. Inhibitor al acizilor nucleici: Procarbazina (Natulan) 100 mg/m^2 (3 mg/kg) p.o. zilnic, 2 săptămâni.
4. Prednison 40 mg/m^2 (1,5 mg/kg) p.o., zilnic, 2 săptămâni.

Curele MOPP durează 2 săptămâni, fiind urmate de 2 săptămâni de pauză. Practicarea discontinuă a curelor MOPP permite o regenerare medulară satisfăcătoare în timpul pauzelor. În schema COPP, mustine este înlocuită de ciclofosfamidă, în doză de 650 mg/m^2 în zilele 1 şi 8.

În schema MVPP, Vincristina din schema MOPP este înlocuită cu Vinblastină.

În stadiile II şi IIE se face radioterapie (câmp „în manta"), pauză o lună de zile, urmată de chimioterapie ca în stadiul I, 12 săptămâni (tratament de atac), apoi tratament de întreţinere până la 12 luni. Tratamentul de

întreţinere se face cu Vinblastină, Procarbazin, Clorambucil. Astfel, se poate adminstra Vinblastină o dată la 2 săptămâni, iar din 3 în 3 luni se poate face câte o cură MOPP.

În stadiul IIIA se face radioterapie (iradiere ganglionară totală: iradiere „în manta"), pauză o lună de zile, urmată de iradiere în „Y" inversat. Câmpul în „Y" inversat cuprinde principalele grupe ganglionare subdiafragmatice.

După radioterapia în „Y" inversat se face pauză o lună şi se trece la chimioterapia combinată, 12 săptămâni – tratament de atac, urmată până la 18 luni de tratament de întreţinere.

În stadiul IIIB se face chimioterapie combinată cu 4 droguri, ca tratament de atac 12 săptămâni şi tratament de întreţinere până la 2 ani + radioterapie (iradiere ganglionară totală).

În stadiul IV se face chimioterapie combinată cu 4-5 droguri, ca tratament de atac 6 luni şi tratament de întreţinere 2 ani + radioterapie (iradiere ganglionară totală).

În stadiile III şi IV baza tratamentului o constituie polichimioterapia cu care se începe tratamentul, iar după o pauză de o lună se continuă cu radioterapie. În stadiile III şi IV este necesar să se înceapă tratamentul cu chimioterapie, pentru a putea reduce volumul tumorii mediastinale, ceea ce face posibilă scăderea corespunzătoare a dozelor de iradiere.

În cursul remisiunii s-a mai preconizat şi imunoterapie generală prin vaccinare BCG.

În ceea ce priveşte oportunitatea splenectomiei în boala Hodgkin, părerile sunt împărţite. Unii o consideră utilă de efectuat chiar de la debut, în perioada de investigare, întrucât îndepărtarea splinei evită iradierea inutilă pe loja splenică. Alţi autori consideră, dimpotrivă, că splenectomia este contraindicată, având în vedere complicaţiile tardive legate de sepsis la pacienţii splenectomizaţi.

Prognostic. Schemele actuale de tratament permit obţinerea remisiunii clinice în 90% dintre cazuri. Dintre pacienţii trataţi în stadiile III şi IV, peste 50% au avut remisiuni de 5 ani. Supravieţuirea pe termen lung este legată de riscul complicaţiilor posibile, complicaţii secundare tratamentului. Prognosticul în boala Hodgkin este legat şi de posibilitatea asocierii în timp a unei a doua neoplazii (leucemie mieloblastică, leucemie acută limfoblastică), care poate să apară în primii 4-6 ani de la diagnosticarea bolii Hodgkin.

Limfoame non-hodgkiniene (LNH)

Definiţie. Grup extrem de heterogen de boli, caracterizate prin neoplazia ţesutului limfoid. Rezultă din transformarea malignă a limfocitelor B sau T, în oricare din stadiile lor de diferenţiere. LNH sunt tumori solide, care afectează iniţial ţesutul limfatic. Unele limfoame se „complică" cu apariţia modificărilor leucemice în sângele periferic („limfomul citemizat" al medicinei clasice). LNH se disting de limfomul Hodgkin prin evoluţie şi prognostic. Există un vârf de incidenţă al limfomului în copilărie, urmat de un alt vârf la vârsta adultă. Există unele tipuri de limfoame „epidemice", dintre care cel mai cunoscut este limfomul Burkitt din Africa Ecuatorială. Coincidenţa cu virusul Epstein-Barr este întâlnită într-un procent de 95% dintre cazuri. În Japonia, este descrisă o varietate endemică de limfom la adult, în care este demonstrată asocierea $HTLV_1$ (*human T-cell leukemia/lymphoma virus*) în 90% dintre cazuri. Aceste două tipuri de limfom exemplifică etiologia virală a bolilor neoplazice. Riscul apariţiei limfoamelor este în mod particular recunoscut în stările de imunodeficienţă congenitală şi dobândită; endemia HIV a dus la dublarea numărului de cazuri de limfoame primitive ale sistemului nervos. Bolnavii cu transplant de organe, cronic supresaţi imunologic, se află în categoria de risc crescut pentru apariţia limfomului. Acelaşi risc îl au şi bolnavii cu boli autoimune.

Clasificare. LNH apar din transformarea neoplazică a limfocitului B sau T în anumite stadii de diferenţiere şi pot fi de tip nodular sau difuz. Există trei sisteme de clasificare a limfoamelor utilizate curent. Astfel, cea mai veche este clasificarea Rappaport (1966), clasificare morfologică, formulată înaintea conceptelor imunologice moderne. Clasificarea Lukes-Collins (1975) este bazată pe identificarea limfocitelor B şi T pe baza criteriilor morfologice, funcţionale şi imunologice. Este prima clasificare care a aplicat conceptele imunologice şi a stabilit stadiile specifice de diferenţiere a limfocitelor B şi T.

În 1982 s-a formulat o nouă clasificare (*The International Working Formulation*), bazată pe aspectul microscopic şi evoluţia clinică, foarte utilă pentru formularea prognosticului şi a răspunsului la chimioterapie.

Clasificarea limfoamelor non-hodgkiniene la copil le împarte în 3 subgrupe:

- limfom cu celule nediferenţiate (B-*cell*);
- limfom limfoblastic (T-*cell*);
- limfom cu celule mari (histiocite), care pot deriva din limfocitele B, mai rar din limfocitele T.

Limfomul cu celule nediferenţiate (limfocite B)

Este cunoscut şi sub numele de limfom Burkitt (forma epidemică africană) sau Burkitt-like (forma sporadică). Elementul celular care proliferează malign este o celulă foarte puţin diferenţiată sau celula limfoidă stem. Fiind vorba de limfocitul B, acesta sintetizează activ imunoglobuline (echivalentul citologic al formei L_3 LAL). Asocierea cu virusul Epstein-Barr este întâlnită doar la 15% dintre formele sporadice. Altă caracteristică este asocierea cu anomalii cromozomiale: t(8;14) (q24;q32), t(8;22) (q24;q11). Aceste translocaţii reciproce distale, care sunt întâlnite exclusiv în celulele care proliferează

malign (şi nu în restul cariotipului bolnavului), au condus la observaţia că oncogena care deţine controlul proliferării celulare se află pe cromozomul 8, exact la nivelul unde se produce translocaţia. Forma neafricană a limfomului Burkitt la copil apare între 1 şi 16 ani, vârsta medie fiind de 2 ani. În 60-70% dintre cazuri, tumorile sunt situate abdominal, în special la nivelul regiunii ileo-cecale. Frecvent, bolnavul se prezintă pentru invaginaţie ileo-cecală, dar examenul clinic evidenţiază o masă tumorală cu creştere extrem de rapidă şi ascită. Se contraindică formal intervenţia chirurgicală, iar diagnosticul citologic este posibil prin examinarea lichidului de ascită (sau a lichidului pleural). Al doilea sediu ca frecvenţă este reprezentat de regiunea cefei, nazofaringe, amigdale, faţa şi ganglionii superficiali. Pentru stadializarea limfomului se utilizează acelèaşi criterii ca şi în limfomul Hodgkin, cu precizarea că, în momentul prezentării la medic, copilul se află de obicei în stadiul III. Stadiul IV include bolnavii cu afectarea sistemului nervos central sau/şi afectarea măduvei osoase (60-70% dintre cazuri).

Diagnosticul clinic este completat de examenul radiologic (cu sau fără substanţă de contrast), ultrasonografie, CT, RMN, aspirat medular, examenul LCR, nivelul lactic dehidrogenazei serice.

Tratament. Este clasică schema de tratament COPAD care utilizează: **C**iclofosfamidă 12 mg/kg intravenos în zilele 1, 2, 3, 4 , Vincristină (**O**ncovin) 2 mg/m^2 intravenos în zilele 1, 7, **P**rednison 100 mg/m^2 oral în zilele 1, 2, 3, 4 şi 5 şi **Ad**riamicină 60 mg/m^2 în ziua a 2-a. Se utilizează 2-3 astfel de cure, repetate la interval de 7-14 zile. Chirurgia de ablaţie a tumorii nu este necesară decât în cazurile de invaginaţie. Radioterapia se adresează localizărilor de la nivelul sistemului nervos central şi atunci se va asocia metotrexat intratecal. Doar terapia cu multiple combinaţii de droguri poate controla boala. Dacă protocolul COPAD nu a dat rezultate, se poate recurge la asocierea de metotrexat şi citozină arabinozid, administrată intravenos în perfuzie continuă timp de 5-10 zile.

Limfomul limfoblastic cu limfocite T

Tipul celular care proliferează malign este identic cu cel din leucemia acută limfoblastică cu limfocite T (T-*cell*). Coincidenţa se poate remarca atât în aspectul morfologic, cât şi în caracteristicile histochimice. Boala apare rar sub vârsta de 5 ani, fiind mai frecventă în adolescenţă, în special la sexul masculin (de 3 ori mai frecventă decât la fete). Se asociază, în majoritatea cazurilor, cu mase tumorale mediastinale, adenopatie cervicală sau supraclaviculară; în mod obişnuit tractul gastrointestinal sau ganglionii limfatici abdominali nu sunt afectaţi.

Infiltraţia neoplazică a măduvei osoase este relativ frecventă, ca şi afectarea sistemului nervos. Oricare dintre stadiile de diferenţiere a limfocitelor T poate fi implicat în procesul de proliferare malignă. Masa mediastinală cu fenomene de compresiune, asociată sau nu cu lichid pleural, domină simptomatologia bolii. Adesea, se semnalează şi limfadenopatii periferice, supradiafragmatice (laterocervical, supraclavicular, axilar). Dacă se remarcă hepatosplenomegalie, va fi imediat emisă suspiciunea afectării măduvei osoase. Adenopatiile nu sunt dureroase, dar cresc rapid (fig. 13.21.). Adesea, examenele de laborator sunt normale la începutul îmbolnăvirii, singurele modificări fiind creşterea acidului uric şi a enzimei lactic-dehidrogenaza. Ambele cresc datorită ritmului rapid de proliferare celulară şi lizei spontane, cu necroză, a celulelor tumorale. Înainte de invadarea medulară, hemograma nu arată modificări. Invadarea medulară se manifestă prin tablou superpozabil leucemiei limfoblastice cu celule T (limfom citemizat).

Examinarea citologică se poate face din măduva osoasă (dacă există această afectare), din lichidul pleural, din biopsia ganglionară extramediastinală. Dacă nici unul dintre aceste sedii nu poate fi abordat, biopsia ganglionară prin toracotomie minimă este singura soluţie de a obţine un specimen celular. Se studiază histopatologic secţiunea ganglionară şi se completează investigaţia cu imunofenotipare. Examenele paraclinice includ radiografie, CT, MRI, ecografie abdominală, examinarea LCR, dozarea acidului uric şi a lactic-dehidrogenazei serice.

Stadializare. Extensia bolii în momentul diagnosticului s-a dovedit a avea valoare prognostică şi semnificaţie pentru alegerea soluţiilor terapeutice. Stadializarea LNH la copil are la bază o propunere a Centrului de Cercetări St. Jude. Stadiile I şi II de boală localizată au prognostic bun. Stadiile III, IV, în care bolnavul se prezintă la medic de obicei, au prognostic mai rezervat.

Fig. 13.21. Limfom limfoblastic cu limfocite T. Bolnav în vârstă de 15 ani cu tumefacţie ganglionară de tip tumoral situată laterocervical şi submandibular.

Tratament. Evoluţia extrem de rapidă a limfomului impune măsuri rapide şi eficiente de stabilire a diagnosticului şi începerea rapidă a tratamentului. Protocolul terapeutic (chimioterapia) este acelaşi cu cel utilizat în LAL cu risc crescut. Se va asocia profilaxia afectării sistemului nervos. La adolescenţii cu mase tumorale mari, se va conta pe liza rapidă a celulelor tumorale sub acţiunea chimioterapiei combinate, de aceea nefropatia urică va putea fi prevenită prin tratament cu allopurinol, alcalinizare şi hidratare. Polichimioterapia cu 10 droguri într-o secvenţă este o combinaţie sofisticată în care experienţa medicului îşi spune cuvântul; conduce la rezultate superioare unor combinaţii mai blânde (4 chimioterapice). Stadiile localizate (I şi II) au şanse de vindecare în 90% dintre cazuri. Pentru stadiile III şi IV, schemele „agresive" propuse de BFM au condus la cele mai bune rezultate din lume. Asocierea de citozină-arabinozid şi tenipozid a îmbunătăţit prognosticul şi a permis obţinerea de remisiuni complete în 50-80% dintre cazurile de limfom limfoblastic avansat. Se impune identificarea tuturor elementelor de prognostic, pentru a se iniţia un tratament adaptat severităţii bolii.

Limfomul cu celule mari

În vechea clasificare Rappaport, acest tip de limfom era considerat histiocitar şi reprezenta doar 10% dintre limfoamele non-hodgkiniene la copil. Se întâlneşte mai frecvent la copilul mare şi adolescent, asociat cu stări imunodeficitare. Imunofenotipul este variabil. Majoritatea celulelor corespund liniei celulare B, dar 15% au *markeri* imunologici specifici celulelor T. Sediul tumorii este fie la nivelul inelului Waldayer, fie la nivelul tractului gastrointestinal, în mezenter, retroperitoneal, în ganglionii limfatici. Există şi sedii neobişnuite (faţă, oase, intracerebral). Afectarea măduvei osoase este rară. Tratamentul propus este cel al limfoamelor limfoblastice sau conform celulei de origine (B sau T).

NEUROBLASTOMUL (NB)

NB este o tumoră malignă cu originea în celulele crestei neurale, alcătuită din neuroblaşti neoplazici. Neuroblastul derivă din simpatogonia primitivă şi reprezintă un stadiu intermediar în dezvoltarea neuronilor ganglionului simpatic. Originea tumorii poate fi în ganglionii simpatici sau în medulara suprarenalei.

Epidemiologie. NB este cea mai frecventă tumoră malignă solidă în copilărie, după tumorile SNC, reprezentând circa 10% dintre cancerele copilului şi este responsabilă de 15% dintre decesele prin cancer la copil. NB este cel mai frecvent neoplasm diagnosticat la sugar, reprezentând 50% dintre cancerele diagnosticate în prima lună de viaţă. În unele cazuri, tumora este congenitală şi a fost identificată chiar şi la prematuri născuţi morţi. Incidenţa NB este de cca 8/1 milion copii sub 15 ani, uşor mai crescută la băieţi. Media de vârstă în momentul diagnosticului este de 2 ani, iar 90% dintre cazuri sunt diagnosticate înaintea vârstei de 5 ani. Ocazional, boala poate fi întâlnită la adolescenţi şi chiar la adult. Deşi apariţia NB este sporadică, în unele cazuri (rare) s-au înregistrat tumori familiale. NB poate fi asociat cu sindromul Beckwith-Wiedemann, boala Recklinghausen, boala Hirschprung.

Aspecte genetice. Caracteristicile genetice ale NB au mare importanţă prognostică şi includ: pierderea heterozigozităţii pentru braţul scurt al cromozomului 1, amplificarea protooncogenelor *n-myc* sau cópii supranumerare ale oncogenelor situate pe cromozomul 1, hiperdiploidia conţinutului ADN al celulelor tumorale şi defecte ale receptorului pentru factorul de creştere nervoasă. Astfel, agresivitatea clinică a tumorii a fost corelată cu cópii supranumerare ale oncogenelor *n-myc* de pe cromozomul 1. Amplificarea *n-myc* apare în 25-30% dintre cazuri şi este strâns asociată cu stadiul avansat al tumorii, cu progresie rapidă şi evoluţie nefavorabilă.

Patogenie. Glandele suprarenale ale fătului de 12 săptămâni conţin noduli microscopici de neuroblaşti care pot chiar „invada" vasele sanguine. Aceste insule de neuroblaşti sunt regăsite şi în primele luni postnatal („neuroblastom *in situ*"). Aceasta dovedeşte că embriogeneza medularei suprarenale şi a altor părţi ale sistemului nervos simpatic continuă în primul an de viaţă. Persistenţa şi transformarea acestor structuri embrionare pot avea legătură cu patogenia NB.

Anatomie patologică. NB este o tumoră cu celule mici, rotunde, cu grade variate de diferenţiere neurală (ganglioneurom, ganglioneuroblastom şi neuroblastom). Caracteristicile histologice ale tumorii în momentul diagnosticului au semnificaţie prognostică şi constau în cantitatea stromei, gradul diferenţierii celulelor tumorale şi numărul de celule în mitoză. Dimensiunile tumorii pot fi de la minime, abia vizibile, până la mase abdominale palpabile. Acestea sunt rotunde, de consistenţă fermă, cu suprafaţa neregulată, lobulate (fig. 13.22.). Tumorile sunt în general friabile, cu zone de necroză, hemoragii şi calcificări intratumorale; pot avea modificări chistice. 45% dintre NB sunt localizate în suprarenală, 25% îşi au originea în ganglionii lanţului simpatic retroperitoneal, 20% în mediastinul posterior, 4% în ganglionii simpatici cervicali şi 4% sunt localizate în pelvis.

Manifestări clinice. Semnele şi simptomele, extrem de variate, reflectă localizarea, dimensiunile, stadiul evolutiv şi extensia tumorii, prezenţa şi localizarea metastazelor ş.a. Semnul clinic cel mai frecvent este mărirea de volum a abdomenului la un copil în vârstă de 2-3 ani, la care examenul fizic depistează o masă abdominală fixă, de consistenţă fermă, cu suprafaţă neregulată, nedureroasă. Hepatomegalia este întâlnită la sugarii cu metastaze hepatice. Extinderea NB în găurile de conjugare determină compresie medulară şi pe

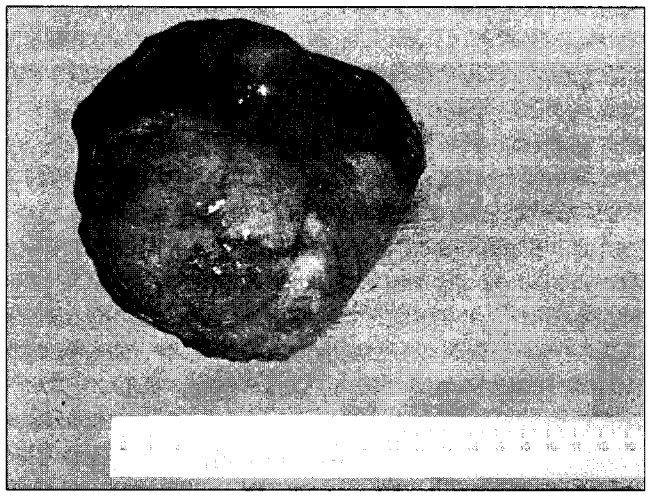


Fig. 13.22. Neuroblastom, aspect macroscopic (piesă chirurgicală). Se remarcă forma rotundă, cu suprafaţă neregulată, lobulată, transformare psudochistică.

rădăcinile nervilor spinali, determinând manifestări neurologice şi posibile tulburări sfincteriene. Sugarii prezintă mai frecvent boală localizată în regiunile cervicală sau toracică. NB poate fi descoperit incidental cu ocazia unei radiografii toracice. Afectarea ganglionilor simpatici cervicali poate produce simdrom Horner ipsilateral. Copiii mai mari au mai frecvent NB abdominal şi boală diseminată. Metastazele afectează în mod obişnuit măduva osoasă (neuroblaşti dispuşi „în rozetă" – fig. 13.23.), oasele, ficatul şi pielea (noduli cutanaţi echimotici). Metastazele orbitale produc proptozis (fig. 13.24.), echimoze periorbitale. Uneori, metastazele sunt descoperite înaintea tumorii primare.

O localizare rară, *esthesioneuroblastoma* bulbului olfactiv, produce obstrucţie nazală importantă şi epistaxis. Boala metastatică poate fi asociată cu febră (uneori sindrom febril prelungit), iritabilitate, insuficienţa creşterii, dureri osoase.

Sindromul opsoclonii-mioclonii poate fi forma de debut a bolii. Bolnavul prezintă mişcări haotice ale globilor oculari, mioclonii, ataxie.

Manifestările neurologice sunt provocate de prezenţa anticorpilor împotriva ţesutului neural. NB este o tumoră secretantă de catecolamine care pot produce hipertensiune arterială sistemică, în timp ce alte substanţe vasoactive pot provoca diaree secretorie.

Diagnostic şi stadializare. NB se prezintă în general ca o masă tumorală la investigaţia radiologică, CT şi RMN (fig. 13.25.). Markerii tumorali sunt crescuţi în 95% dintre cazuri: creşterea excreţiei urinare de metaboliţi ai catecolaminelor, acid vanilmandelic (VMA) şi acid homovanilic (HVA). NB cu forme atipice, în absenţa tumorii primare, poate fi diagnosticat dacă bolnavul are neuroblaşti în măduva osoasă şi prezintă creşterea VMA şi HVA în urină.

Evaluarea bolii metastatice include scanarea scheletului pentru detectarea afectării osoase corticale, aspirat şi biopsie medulară.

Sistemul internaţional de stadializare a neuroblastomului:

- *Stadiul 1* include tumori localizate (limitate) la organul sau structura de origine;
- *Stadiul 2* – tumori extinse dincolo de structura de origine, dar care nu depăşeşc linia mediană;
  - *stadiul 2A*, fără afectarea ganglionilor limfatici ipsilaterali;

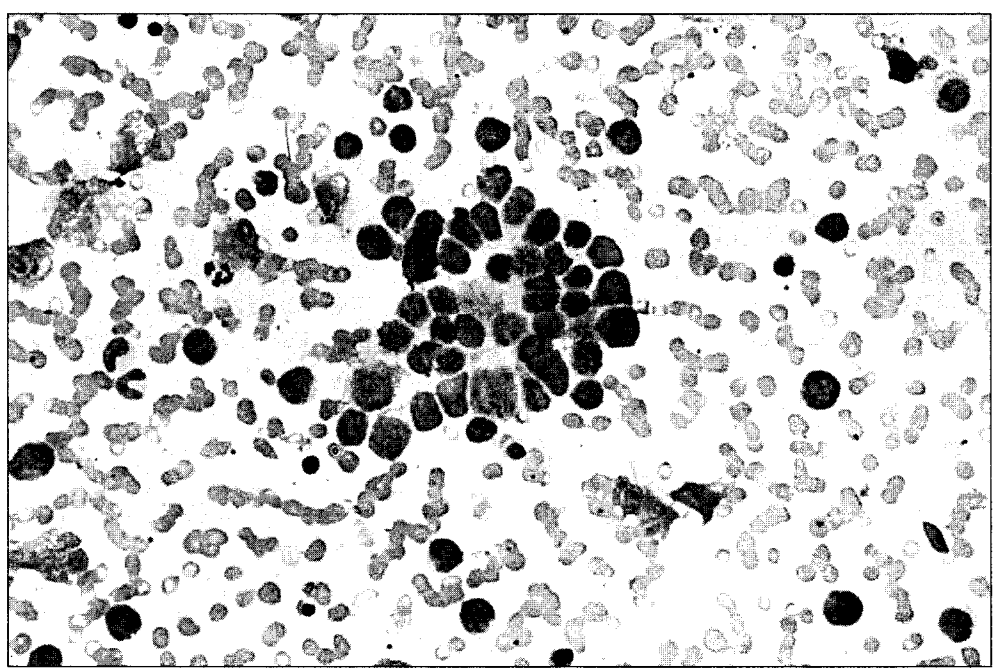


Fig. 13.23. Neuroblastom. Măduvă osoasă. În centrul imaginii, un grup de neuroblaşti, dispuşi „în rozetă". Preparatul provine de la un copil în vârstă de 4 1/2 ani, suferind de neuroblastom, cu metastaze orbitale, hepatice şi medulare.

Fig. 13.24. Neuroblastom cu metastaze orbitale şi proptozis, la un bolnav în vârstă de 4 1/2 ani.

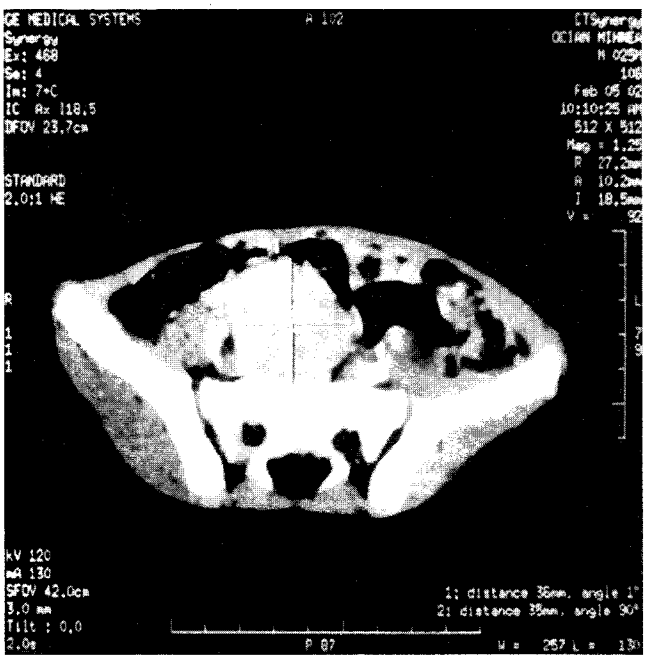


Fig. 13.25. Neuroblastom, imagine CT: masă tumorală solidă, rotundă, bine delimitată, situată retroperitoneal. Tumoră cu origine în ganglionii simpatici lombari.

- *stadiul 2B*, cu afectarea acestor ganglioni;

– *Stadiul 3* – extinderea tumorii dincolo de linia mediană, cu sau fără afectarea bilaterală a ganglionilor limfatici;

– *Stadiul 4* al tumorii presupune diseminarea la distanţă (oase, măduvă osoasă, ficat, ganglioni limfatici la distanţă, alte organe);

- *Stadiul 4S* se referă la vârsta de 1 an, cu diseminare în ficat, piele sau măduvă osoasă, fără afectare osoasă, tumora primară putând fi în stadiile 1 sau 2.

Cei mai importanţi factori clinici şi biologici de prognostic sunt vârsta bolnavului în momentul diagnosticului, extinderea tumorii, statusul *n-myc* şi prezenţa deleţiei 1_p în tumoră. Supravieţuirea generală la bolnavii în stadiile 1 sau 2 este între 75 şi 95%. Bolnavii în stadiul 4 care sunt în vârstă de peste un an au o rată de supravieţuire de numai 25% (tabelul 13.12.).

Tratament. Rolul chirurgiei, radioterapiei sau chimioterapiei este dependent de stadiul bolii. Excizia chirurgicală trebuie avută întotdeauna în vedere, în funcţie de localizarea tumorii, extindere (CT, RMN), relaţia tumorii cu organe sau structuri vitale. Chimioterapia (cisplatin, doxorubicină, vincristină şi ciclofosfamidă) poate transforma o tumoră nerezecabilă într-una ce poate fi excizată complet. Explorarea chirurgicală este întotdeauna utilă pentru diagnostic. Abordarea terapeutică este dictată de gradul de risc. În general, sugarii şi copiii în stadii precoce ale bolii, fără amplificare *n-myc* sau deleţie 1_p, pot fi trataţi numai chirurgical. Sugarii cu boală avansată, ca şi copiii de vârstă mai mare necesită, după cura chirurgicală a tumorii, chimioterapie (cisplatin, etopozid, vincristină, ciclofosfamidă). Radioterapia, adăugată chimioterapiei cu cei patru agenţi menţionaţi, poate fi benefică bolnavilor în stadiul 3 al tumorii.

Tabel 13.12. Factorii de prognostic în neuroblastom.
(după Brodeur GM, Yamashiro DJ, 1997, publicat în *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2000; 1553)

	Supravieţuire la trei ani		
	95%	**25-50%**	**Sub 5%**
Vârsta	Sub 1 an	Peste 1 an	1-5 ani
Stadializare	1, 2, 4S	3, 4	3, 4
n-myc	Normal	Normal	Amplificat
Deleţie cromozom 1_p	Sub 5%	25-50%	80-90%

REUMATOLOGIE

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (RAA)

Definiţie. Boală inflamatorie sistemică a ţesutului conjunctiv (acută, febrilă, autolimitată) care afectează în principal cordul, articulaţiile şi sistemul nervos şi urmează unei infecţii streptococice cu localizare faringiană. Procesul inflamator este de natură imună.

Etiologie. Agentul etiologic este streptococul β hemolitic de grup A, care produce anginǎ. Se admite potenţialul reumatogen al anumitor serotipuri streptococice (1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24), diferite de cele care induc glomerulonefrită sau leziuni piogene cutanate. Proteina M, component al peretelui bacterian, este intens antigenică şi este considerată un factor de virulenţă al streptococilor care induc RAA. Aceste suşe nu elaborează α-lipoproteinază (aşa numitul factor de opacitate streptococică), în schimb au o capsulă mucoidă compusă din acid hialuronic. Streptococii reumatogeni au tendinţa să formeze colonii mucoide pe mediile agar-sânge. Factorii de virulenţă ai streptococilor sunt reprezentaţi de proteina M, capacitatea de a forma colonii mucoide şi de prezenţa capsulei de acid hialuronic.

Patogenie. Deşi relaţia temporală între angina streptococică şi apariţia bolii după o *perioadă de latenţă* este demonstrabilă în 2/3 dintre cazuri, mecanismul exact al producerii RAA nu este deplin înţeles. Se acceptă că sunt necesare anumite calităţi ale streptococului (virulenţă) şi un mod particular de reacţie din partea organismului gazdă. Astăzi, este dovedit că susceptibilitatea de a dezvolta reumatism este moştenită genetic şi poate fi demonstrată de coincidenţa cu HLA, clasa II, asociată cu loci DRB.

RAA este consecinţa unui răspuns imun hiperactiv (atât pe versantul imunităţii celulare cât şi al celei umorale) din partea organismului susceptibil, la stimularea antigenică realizată de o infecţie streptococică faringiană cu un germene virulent. Doar 2-3% dintre anginele streptococice sunt urmate de puseu acut de RAA, ceea ce presupune intervenţia unor multipli factori modulatori.

În RAA a fost demonstrată prezenţa unor anticorpi care reacţionează cu proteinele miocardului (HRA: *heart reactive antibodies*). Aceştia sunt îndreptaţi împotriva unor antigene specifice ale ţesutului cardiac (de ex. miozina), dar au calitatea de a reacţiona concomitent şi cu unele antigene streptococice. Epitopi ai proteinelor streptococice M au fost identificate a avea determinanţi antigenici comuni cu miozina şi sarcolema miocardică, sinoviala şi cartilajul articular. În coreea Sydenham s-au evidenţiat anticorpi circulanţi care reacţionează cu neuronii din nucleii caudat şi subtalamic. Deşi prezenţa autoanticorpilor este demonstrată şi de lucrări foarte recente, în care se rediscuta componenta imunităţii umorale, rolul lor direct în patogenia RAA nu este dovedit. Autoanticorpii împotriva structurilor cardiace au fost identificaţi într-o multitudine de situaţii patologice (post-chirurgie cardiacă, post-pericardotomie, post-infarct, în miocardita cu virus Coxakie B) şi sunt etichetaţi doar ca markeri de activare imună. Dovezile de activare a imunităţii celulare sunt reprezentate şi de creşterea nivelului seric al citokinelor (IL_1, IL_2, neopterină, receptori serici solubili pentru TNFα) evidenţiat în RAA. Cea mai nouă noţiune corelată cu patogenia RAA este cea de *superantigen streptococic*. Se ştie că superantigenul are capacitatea de a stimula selectiv subsetul de limfocite T fără intermediul celulelor care prezintă antigenul (APC). Rezultă o creştere marcată a răspunsului imun. Anumite produse şi componente streptococice au proprietăţi de superantigen, cum ar fi proteina M însăşi sau exotoxina pirogenă A, B, C (fosta denumire era de toxină eritrogenă). Conform teoriei lui Kaplan (1962), se presupune că infecţia faringiană cu streptococ β hemolitic grup A induce o reacţie imună hiperactivă (celulară şi umorală) din partea organismului gazdă. Apar anticorpi antistreptococici anti-M, care reacţionează încrucişat cu componente antigenice miocardice şi articulare, acestea având determinanţi antigenici comuni cu proteina M. Această identitate antigenică este proprie organismelor cu susceptibilitate genetică pentru RAA. Deşi ipoteza patogenică emisă de Kaplan este deosebit de atractivă, ea necesită dovezi suplimentare, pentru că nu este reprodus nici un model experimental în care anticorpii amintiţi să reacţioneze concomitent cu antigenele streptococice şi cu cele tisulare.

Epidemiologie. RAA este boala vârstei şcolare, care apare cu maximum de frecvenţă între 5-15 ani (vârsta medie este de 9 ani). Boala este rară sub vârsta de 5 ani. S-a remarcat faptul că doar 3% dintre anginele streptococice sunt urmate de RAA, succesiune mai probabilă în epidemiile cu germeni virulenţi (judecând gravitatea infecţiei după criterii clinice, bacteriologice şi imune). În aproximativ 30% dintre cazuri, angina streptococică premonitorie este asimptomatică sau cu simptomatologie clinică ştearsă, care nu impune prezentarea la medic;

aceste angine rămân netratate. Paralel cu îmbunătăţirea condiţiilor socio-economice, s-a asistat la o scădere remarcabilă a numărului cazurilor de RAA în SUA şi ţările din vestul Europei. Pentru ţările în curs de dezvoltare, RAA continuă să fie o importantă problemă de sănătate publică şi prima cauză de boli cardiace dobândite la copil. După anul 1985, SUA a semnalat o creştere a numărului de cazuri de RAA în anumite zone, totuşi incidenţa lor nu a atins valorile anterioare. Incidenţa RAA în SUA şi vestul Europei este apreciată la 0,5-3 cazuri noi/100.000 locuitori/an. România comunica o scădere permanentă a morbidităţii prin reumatism, incidenţa cifrându-se la 8,4 cazuri/100.000 locuitori în anul 1994. Scăderea numărului de cazuri de RAA este un fenomen complex, rezultatul combinat al scăderii incidenţei infecţiilor streptococice, asociată cu îmbunătăţirea statusului socio-economic şi, deci, a accesului la asistenţa medicală, precum şi utilizării pe scară largă a antibioterapiei. Există câteva întrebări rămase fără răspuns: De ce RAA nu apare niciodată sub vârsta de 1 an? Citokinele (markerii de activare imună celulară) demonstrate într-o angină streptococică au vreo valoare predictibilă referitor la riscul subiectului de a dezvolta RAA?

Anatomie patologică. Leziunea histologică în RAA este inflamaţia ţesutului conjunctiv. Nodulul Ashoff este considerat specific, putând fi identificat în miocardul şi endocardul lezat. Este vorba de o leziune proliferativă, un granulom perivascular care are o zonă de necroză fibrinoidă situată central, înconjurată de o „rozetă" de celule mononucleare şi celule gigante multinucleate (care rezultă din diviziunea nucleilor). Prin metode moderne, ca imunofluorescenţa, coloraţii histochimice şi examinări electronooptice, s-a demonstrat că aceste celule sunt histiocite. Granulomului Ashoff i se descriu 3 faze evolutive. În perioada de cronicizare a leziunilor valvulare, valvele apar macroscopic îngroşate şi deformate, rezultând insuficienţe şi stenoze valvulare, predominant la nivelul cordului stâng. Afectarea articulară este de tip sinovită iar vasculita reumatică este la originea eritemului marginat, a leziunilor pulmonare ocazionale din RAA sau a afectării nervoase din coree. Nodulul Ashoff este şi substratul histologic al nodulilor reumatici.

Manifestări clinice

Simptomatologia a fost împărţită în semne majore şi minore, după valoarea lor în diagnosticul pozitiv al puseului acut şi nu după importanţa în suferinţa pacientului sau după valoarea prognostică.

Semne majore

1. Poliartrita este cea mai frecventă dar şi cea mai benignă manifestare clinică din RAA. Artrita (roşeaţă, căldură, tumefacţie, durere, impotenţă funcţională) afectează în special articulaţiile mari (genunchi, coate, glezne, pumn) dar aproape *niciodată* articulaţiile axiale mari (şold, umăr). Se acceptă ca posibilă (dar rară) afectarea tranzitorie a articulaţiilor mici. În forma clasică sunt afectate mai multe articulaţii (poliartrită); de obicei, „prinderea" articulară este *asimetrică* şi *migratorie* (trece de la o articulaţie la alta). Artrita din RAA este extrem de sensibilă la medicaţia antiinflamatorie. Afectarea articulară este *autolimitată* (circa 7 zile pentru o singură articulaţie, circa 3 săptămâni pentru toate împreună). Nu există sechele anatomice şi funcţionale ale artritei din RAA. Orice abatere de la acest „tipar" de descriere aduce în discuţie autenticitatea diagnosticului.

2. Cardita, manifestată prin miocardită, endocardită sau pancardită (afectarea pericardică asociată precedentelor) a fost variabil raportată. Ea poate precede, este concomitentă sau urmează la interval scurt manifestările articulare. Se pare că există o creştere procentuală a incidenţei carditei în puseul acut de RAA în etapa actuală, ea fiind raportată iniţial doar la 40% dintre cazuri. Incidenţa ei creşte la 90% dacă se utilizează mijloace moderne de diagnostic (ecocardiografia Doppler, foarte apreciată, sau biopsia endomiocardică, neutilizată curent). Sechelele valvulare definitive nu sunt obligatorii, chiar dacă în timpul puseului acut s-a afirmat diagnosticul de cardită. În descrierile clasice, diagnosticul de cardită era acceptat dacă bolnavul prezenta cardiomegalie şi un suflu semnificativ *nou apărut* (un suflu sistolic suficient de rugos cu durată apreciabilă sau orice suflu diastolic). Pentru formele severe se mai adaugă manifestările de insuficienţă cardiacă sau frecătura pericardică în cazurile de epanşament pericardic. Atacurile recurente de RAA, necontrolate de măsuri profilactice eficiente, conduc la patologie valvulară semnificativă, în special la nivelul valvei mitrale (regurgitaţie sau stenoză mitrală, această valvă fiind cea mai solicitată), sau la nivelul valvei aortice (insuficienţa aortică). În ordinei frecvenţei se situează apoi dubla leziune mitralo-aortică. Semiologia stetacustică tipică pentru valvulita aortică este de aşteptat la 6-8 săptămâni de la debutul puseului acut iar cea a stenozei mitrale constituite chiar după un interval mai lung.

Introducerea ecocardiografiei Doppler aduce în discuţie autenticitatea unor valvulite subclinice (cardită subclinică). Semnalul Doppler pulsatil poate avea o velocitate ridicată, fiind situat holosistolic pentru regurgitaţia mitrală şi holodiastolic pentru regurgitaţia aortică, uneori fără un corespondent clinic stetacustic. Tot mai multe cercetări pledează pentru ideea ca aceste valvulite subclinice să fie acceptate ca dovezi obiective de cardită, dar încă nu există deplin consens. Ecocardiografia este metoda ideală de identificare a epanşamentului pericardic. Tot în favoarea diagnosticului de cardită pledează şi modificările ECG (tahicardia sinusală, modificările intervalului ST-T, lărgirea complexului QRS şi inversarea undei T). Absenţa tahicardiei (detectată în repaus şi afebrilitate) face diagnosticul de RAA improbabil!

Alungirea intervalului P-R (> 0,18-0,20 secunde) *nu este considerat un semn de cardită,* deşi figurează ca un criteriu minor de diagnostic în RAA, şi nu se corelează cu sechelele cardiace reumatice. Diferitele grade de bloc AV (gr. I, II, III) indică mai degrabă un tonus vagal crescut, mai exprimat în RAA, decât o leziune a ţesutului de conducere!

Se menţin recomandările „clasice" privind diferitele grade de severitate a carditei, acestea având importanţă pentru durata tratamentului puseului acut şi pentru prognosticul pe termen lung.

Cardita uşoară se caracterizează prin cord de volum nemodificat, tahicardie şi un suflu sistolic de grad II, III care ocupă toată sistola (având origine mitrală). Sechelele valvulare sunt posibile în 30% dintre cazuri.

Cardita medie are cardiomegalie moderată, semiologie stetacustică zgomotoasă (suflu sistolic apical sau suflu diastolic la bază). Sechelele valvulare definitive sunt înregistrate în 50% dintre cazuri.

Cardita severă se întâlneşte rar în formele actuale de RAA (< 10% dintre cazuri). Este definită de cardiomegalia persistentă (la care contribuie şi epanşamentul pericardic) şi semne de insuficienţă cardiacă de la debut. Suflurile valvulare de leziune constituită sunt detectate în 19% dintre cazuri iar sechelele valvulare definitive sunt posibile în 75% dintre cazuri.

3. Coreea reumatică (Sydenham) este întâlnită în 15% dintre pusee şi este inclusă în semnele majore de RAA. Este mai frecventă la fete, nu apare sub vârsta de 3 ani, uneori este unilaterală. Se caracterizează prin asocierea unor mişcări involuntare de mimică facială, trunchi şi extremităţi, cu ataxie, incoordonare motorie, hipotonie musculară şi tulburări de comportament (emoţionale). Mişcările coreice sunt rapide, generalizate, ilogice. Tipice sunt mişcările de flexie-extensie ale degetelor, aritmice, greu de controlat voliţional. Grimasele faciale şi lipsa de îndemânare în executarea unor mişcări fine (încheiat-descheiat de nasturi sau fermoare, de exemplu) sunt tipice. Specimenele de scris obţinute succesiv obiectivează alterări alc graficii, adiadokochinezia. Vorbirea dizartrică şi instabilitatea psihică conturează tabloul clinic. Durata tulburărilor este autolimitată la 2-3 săptămâni şi numai rareori se prelungeşte până la 3-4 luni. Caracteristic coreei este intervalul lung de latenţă între episodul faringian şi debutul simptomatologiei, de aceea dovada infecţiei streptococice şi sindromul inflamator pot lipsi (coree pură). Această eventualitate este posibilă în 50% dintre cazuri. Intervalul „liber" în coree este de 2-6 luni. Examenul clinic evidenţiază adesea sechele valvulare reumatice, deoarece coreea urmează (*şi niciodată nu precede*) unui prim puseu (tipic) de RAA. Echo Doppler obiectivează regurgitaţie mitrală în peste 50% dintre cazuri, chiar în absenţa semiologiei stetacustice. Coreea trebuie deosebită de ticuri, atetoză şi hiperkinezie, deşi tulburările de comportament asociate pot facilita diagnosticul diferenţial.

4. Eritemul marginat (Leiner) se caracterizează prin rash macular, de culoare roz, cu forme variate, situat pe *părţile acoperite* (niciodată pe faţă), exacerbat de temperatură, nepruriginos, tranzitoriu, care dispare la presiune (zona centrală se albeşte!), rămânând vizibil „eritemul marginat". Incidenţa mică (sub 5%) îi scade din valoarea diagnostică, deşi este investit a avea semnificaţie majoră.

5. Nodulii subcutanaţi (Meynet) sunt nedureroşi (se descoperă doar prin palpare). Sunt formaţiuni nodulare dure, rotunde, de 0,5-2 cm, situate la nivelul apofizelor spinoase, coate, occiput, evoluează în 10-14 zile şi întovărăşesc (rar) formele clinice cu cardită gravă.

Semne minore

Febra este un semn constant, dar cu semnificaţie diagnostică minoră, fiind lipsită de specificitate. Valorile peste 38-39°C întovărăşesc formele cu poliartrită; este extrem de sensibilă la terapia antiinflamatorie şi persistenţa ei sub această medicaţie impune reevaluarea diagnosticului.

Artralgiile (dureri articulare neîntovărăşite de modificări articulare obiective) au caracter migrator, afectează articulaţiile mari, alternează cu artrita, sunt considerate semn cu valoare diagnostică minoră.

Examene de laborator

Nu există nici un examen de laborator specific modificat în RAA care să certifice prezenţa bolii. Două categorii de „teste" sunt utilizate pentru susţinerea diagnosticului, şi anume demonstrarea infecţiei streptococice şi a inflamaţiei ţesutului conjunctiv.

. *Demonstrarea infecţiei streptococice.* Metoda ideală este obţinerea unei culturi pozitive din exsudatul faringian. Într-un număr remarcabil de cazuri, aceste culturi sunt negative în puseu (boală *post*-streptococică, de natură imună!). Angina „responsabilă" antedatează puseul acut cu 3-8 săptămâni. O cultură pozitivă nu diferenţiază o infecţie faringiană acută de un purtător sănătos de streptococ β hemolitic (care nu dezvoltă reacţie imună şi *nu face niciodată RAA*!).

Din aceste motive, cultura pozitivă din exsudatul faringian nu este un criteriu obligatoriu de diagnostic în RAA.

Detectarea rapidă a antigenelor streptococice prin metode imunologice (ELISA, test latex) este o perspectivă de viitor pentru practica curentă din ţara noastră. Metoda este scumpă, are specificitate înaltă dar sensibilitate relativ mică.

Prezenţa în ser a unui titru semnificativ crescut la anticorpi îndreptaţi împotriva antigenelor extracelulare streptococice constituie metoda curentă de demonstrare a reacţiei imunologice post-infecţioase. Peste 80% dintre bolnavi au titruri ASLO (antistreptolizina O) care depăşesc 200 u Todd/ml, dar pozitivitatea creşte la 95%, dacă se utilizează o baterie de trei teste: ASLO, anti-

DNA-aza B (antidezoxiribonuclează B), cu valori pozitive la > 170 u/ml şi antihialuronidază. În coreea pură, aceste titruri pot fi normale, deoarece intervalul scurs între angina premonitorie şi apariţia coreei este lung (timp în care titrul ASLO se normalizează). Determinarea anticorpilor antiproteină M nu face parte din diagnosticul de rutină al RAA.

Teste inflamatorii. Pozitivitatea sindromului inflamator este notorie, dar nespecifică pentru RAA. VSH are valori > 50 mm/oră, mai ales în formele cu fenomene exudative evidente. Concordant cu VSH, fibrinogenul şi proteina C reactivă evoluează paralel. Valorile VSH sunt fals normale în insuficienţa cardiacă de puseu, în schimb proteina C reactivă este neinfluenţată de decompensarea cardiacă. Creşterea nivelului seric al citokinelor (IL1, IL2, TNFα, neopterina) a fost recent individualizată ca dovadă a stimulării imunităţii celulare. Imunograma obiectivează reacţia imună umorală (hiper IgG, hiper IgA). Complementul seric are valori *normale*, RAA fiind o boală poststreptococică *fără* complexe imune circulante. Hemograma este nespecific modificată: anemie (de diluţie), leucocitoză cu deviere la stânga a formulei leucocitare, care se adaugă celorlalţi reactanţi de fază acută, contribuind la susţinerea diagnosticului. Reactanţii de fază acută sunt negativi în coreea reumatică.

Diagnostic pozitiv (criteriile Jones, revizuite în 1992)

Dukett Jones a propus în 1944 un grup de criterii pentru susţinerea diagnosticului pozitiv de RAA (s-a urmărit o uniformizare a criteriilor, necesară într-o boală în care nu există test specific de diagnostic). În decursul celor 60 de ani scurşi de la prima lor formulare, acestea au fost corectate, perfecţionate şi adaptate noilor cunoştinţe şi exigenţelor crescute ale comunităţii medicale. Criteriile Jones, devenite între timp unanim recunoscute şi acceptate, au suferit trei revizuiri succesive (1955, 1965, 1984). Ele au fost concepute pentru a susţine diagnosticul pozitiv în faza acută a bolii şi nu pentru a măsura activitatea reumatică, pentru a afirma diagnosticul de boală reumatică cronică la nivel valvular sau pentru a prevedea evoluţia şi severitatea bolii.

Diagnosticul de RAA este susţinut în prezenţa a două criterii majore, sau a unuia major şi a două minore, dovada infecţiei streptococice fiind obligatorie. Tabelul 14.1. prezintă evoluţia şi perfecţionarea gândirii medicale. Penultima revizuire (1984) a inclus ecocardiografia ca argument pentru diagnosticul de pericardită, în timp ce ultima revizuire din 1992 a acceptat aportul echo-Doppler pentru diagnosticul valvulitelor subclinice sau a carditei precoce. Revizuirile din 1992 (tabelul 14.2.) atrag atenţia asupra valorii limitate a culturilor faringiene pozitive pentru streptococ (nu permit distincţia de starea de purtător cronic). Aplicarea criteriilor Jones permite un diagnostic pozitiv de puseu acut de RAA, dar nu se poate substitui judecăţii şi discernământului medical.

O altă precizare este aceea că aplicarea criteriilor Jones este probatorie pentru diagnosticul de RAA doar la *primul puseu* de reumatism, ele nefiind aplicabile recurenţelor. Pentru dovedirea infecţiilor streptococice, dozarea anti-DNA-azei B şi a anti-hialuronidazei au fost specificate în 1992 ca metode complementare la determinarea titrului ASLO. Folosirea testului triplu creşte la 95 procentul bolnavilor de RAA în care infecţia streptococică este dovedită. Dovada infecţiei streptococice este un criteriu obligatoriu.

De fapt, în ultimii 60 de ani, doar aportul echo-Doppler şi noile testări de anticorpi s-au alăturat criteriilor de diagnostic propuse de Jones.

Excepţii de la criteriile Jones

Există trei circumstanţe în care diagnosticul de RAA poate fi susţinut fără aplicarea strictă a criteriilor Jones. 1. Coreea pură, ca unică manifestare. 2. Cardita *indolentă*, diagnosticată la distanţă de puseul acut, când examenul clinic evidenţiază doar leziunile valvulare, fără anamneza

Tabel 14.1. Diagnosticul reumatismului articular. Modificări aduse criteriilor Jones cu ocazia revizuirilor succesive

Manifestări	Anul revizurii			
	1944	1955	1965	1984
Cardita	major	major	major	major
Artralgia	major	minor	minor	minor
Poliatrita	neinclus	major	major	major
Coree	major	major	major	major
Noduli subcutanaţi	major	major	major	major
Istoric de puseu de reumatism	major	minor	minor	
Evidenţa infecţiei streptococice în antecedente	neinclus	minor	necesar	obligatoriu
Febră	minor	minor	minor	minor
VSH, proteina C reactivă, leucocitoză, prelungirea intervalului PR	minor	minor	minor	minor
Dureri abdominale şi precordiale	minor	neinclus	neinclus	neinclus
Epistaxis	minor	neinclus	neinclus	neinclus
Modificări pulmonare	minor	neinclus	neinclus	neinclus

Tabel 14.2. Criteriile Jones, revizuite în 1992

Manifestări majore	Manifestări minore	Dovada infecţiei streptococice (obligatorie)
1. Cardită 2. Poliartrită 3. Coree 4. Eritem marginat 5. Noduli reumatici	*Clinic:* • artralgie • febră • puseu acut de RAA în antecedente *Laborator* • reactanţi de fază acută: • leucocitoză cu neutrofilie • VSH ↑ • proteina C reactivă (+) • prelungirea intervalului PR	• Culturi pozitive sau test rapid pentru antigen streptococic. • Nivel ridicat sau în creştere al anticorpilor împotriva antigenelor streptococice extracelulare (ASLO ↑). • Scarlatina în antecedentele recente.

unui puseu acut de RAA în antecedente. 3. Recurenţa puseului acut la un bolnav cu sechele valvulare, la care autenticitatea carditei este greu de probat. Anamneza unui puseu acut în antecedente permite diagnosticul în prezenţa unui singur semn major, asociat cu demonstrarea infecţiei streptococice recente. În etapa actuală par mai probabile supradiagnosticarea bolii, prin suprainterpretarea unei simptomatologii „de graniţă", şi începerea unui tratament nenecesar cu corticoterapie/saliciloterapie decât subdiagnosticarea unui puseu de RAA autentic.

Ecocardiografia permite o distincţie clară între bicuspidia aortică congenitală sau prolapsul de valvă mitrală şi sechelele cardiace ale unui presupus puseu necunoscut de RAA în antecedente.

Diagnosticul diferenţial. Peste 50 de afecţiuni trebuie distinse de puseul acut de RAA. Cele mai posibile „confuzii" se referă la artrita reumatoidă, lupusul eritomatos sistemic, leucemia acută (la debut), miocardita +/- pericardita cu virus Coxakic B, boala Kawasaki, endocardita bacteriană. *Artrita reactivă poststreptococică* (ARPS), de care forma articulară „pură" de RAA este greu de diferenţiat, nu se supune criteriilor Jones (nu are niciodată cardită). Această artrită are debut acut, poate fi mono-, oligo- sau poliarticulară, este migratorie, acută sau cronică, autolimitată, într-un interval mai lung de timp, fără sechele. Artrita reactivă nu răspunde prompt la acţiunea agenţilor antiinflamatori, poate fi recurentă, şi este întotdeauna însoţită de dovada unei infecţii streptococice recente. Ecocardiografia şi ECG sunt constant normale. Valoarea profilaxiei cu penicilină nu a fost dovedită.

Evoluţie. Puseul acut de RAA se vindecă şi este autolimitat după o perioadă de aproximativ 2-3 luni, mai lungă dacă severitatea carditei a fost mai mare. Prognosticul tuturor manifestărilor clinice este excelent, cu excepţia endocarditei valvulare, care se poate solda cu sechele valvulare definitive. Evoluţia bolii este marcată de rebound şi recurenţe (reşute). *Rebound*-ul denumeşte reapariţia fenomenelor inflamatorii (biologic, dar şi clinic), la întreruperea prea precoce a tratamentului antiinflamator. Acesta nu vindecă şi nu scurtează durata puseului acut, ci suprimă doar expresia clinică şi biologică a bolii. Poate fi evitat dacă durata puseului acut se apreciază realist (în funcţie de severitatea carditei). *Recurenţa* este condiţionată de reinfecţia faringiană cu streptococ a fostului bolnav de RAA. Puseul acut de RAA apare în 15% dintre cazuri după o angină streptococică la un fost reumatic, în comparaţie cu 2-3% dintre cazuri în populaţia generală. RAA în antecedente, ca şi vârsta mică, prezenţa sechelelor valvulare cresc remarcabil susceptibilitatea pacientului la infecţie streptococică. Recurenţa este mai probabilă (75%) în primii 5 ani de la puseul acut. Deşi este acceptată natura „mimetică" a recurenţelor, tabloul clinic nu este întotdeauna identic cu primul puseu de RAA. Riscul recurenţelor creşte cu numărul recăderilor din antecedente şi cu cât perioada scursă de la ultimul atac este mai scurtă. Fiecare recurenţă are un previzibil efect aditiv asupra leziunii valvulare constituite. Paralel cu scăderea incidenţei RAA, în etapa actuală se remarcă scăderea gravităţii carditei iniţiale. Semiologia stetacustică se modifică în cursul evoluţiei puseului acut. Unele sufluri sistolice detectate la începutul bolii pot dispărea, în shimb sufluri sugestive pentru insuficienţa aortică sau stenoza mitrală pot fi evidenţiate la circa 6 luni de la puseul acut. Profilaxia secundară reduce la 2-3% riscul recurenţelor la un fost bolnav de RAA.

Profilaxia

Profilaxia primară. Incidenţa primului puseu de RAA se reduce remarcabil (sub 3%), prin tratamentul antibiotic corect al anginei streptococice. Aceasta presupune diagnosticul etiologic corect (demonstrarea etiologiei streptococice). Tratamentul de şoc este cu penicilină injectabilă, 1.200.000 ui/zi în 3 prize, până la sterilizarea anginei (7-10 zile). Problema complianţei bolnavului (şi a familiei) este foarte serioasă, deoarece bolnavul tratat devine asimptomatic după 2-3 zile şi aceptă cu rezerve prelungirea tratamentului. Lipsa de complianţă se manifestă prin omisiune, erori de dozare, nerespectarea orelor de administrare, tratament discontinuu. Se acceptă ca variante corecte administrarea i.m. a 600.000 ui(sub 30 kg) şi a 1.200.000 benzatinpenicilină (peste 30 kg) la începutul

îmbolnăvirii, sau administrarea orală de penicilină (250 mg – 500 mg x3/zi, timp de 10 zile). Pentru subiecţii alergici la penicilină, următoarea opţiune este eritromicina sau succedaneele mai noi, cum ar fi claritromicina, josamicina. Cefalosporinele orale sau amoxicilina/acid clavulanic constituie alternative acceptate. Perspectiva vaccinării împotriva steptococilor reumatogeni va înlocui probabil profilaxia primară a RAA.

Profilaxia secundară a schimbat remarcabil istoria naturală a RAA. Se adresează *foştilor bolnavi*, după primul puseu de RAA (inclusiv cazurilor de coree pură) şi constă în administrarea prelungită a profilaxiei cu penicilină. Cea mai utilizată metodă este administrarea lunară (sau varianta la 3 săptămâni) a unei doze de 1.200.000 ui (900 mg) benzatinpenicilină i.m. Eficacitatea depinde de calitatea preparatului utilizat.

Varianta cu penicilină oral zilnic (400.000 u) pare mai puţin eficientă şi presupune o bună complianţă. Este de subliniat responsabilitatea enormă a medicului care recomandă acest tratament. *Durata* profilaxiei secundare este de *minimum* 5 ani de la ultimul puseu acut, de obicei până la împlinirea vârstei de 18 ani. În cazul carditei grave, cu sechele valvulare şi cardiomegalie permanentă, profilaxia va fi continuată toată viaţa. Pacienţii supuşi chirurgiei valvulare vor urma acelaşi regim terapeutic.

Profilaxia endocarditei bacteriene. *Separat de profilaxia secundară*, foştilor reumatici cu sechele valvulare constituite ale valvei native sau protezate li se vor aplica măsuri profilactice suplimentare cu ocazia unor manevre stomatologice, tonsilectomie, endoscopie sau alte manevre reputate a induce bacteriemie. Acestea constau din administrarea a 2 g de penicilină oral cu o oră înaintea manevrei şi 1 g penicilină oral la 6 ore după intervenţie. Ca variantă terapeutică se acceptă amoxicilina, în aceleaşi doze (vezi „Endocardita bacteriană").

Tratamentul puseului acut

Se urmăresc trei obiective majore şi anume:

1. Terapia antistreptococică îşi propune eradicarea streptococilor β hemolitici (chiar în absenţa unei culturi faringiene pozitive), urmată imediat de programul profilactic care *se aplică tuturor foştilor bolnavi de RAA*. Atitudinea rigidă, care presupunea tratament injectabil cu penicilină timp de 10 zile, a fost înlocuită cu cea a unei singure injecţii de benzatinpenicilină, 1.200.000 ui (doza optimă pentru vârsta de 5-15 ani), urmată de profilaxia secundară. Pentru alergici la penicilină se recomandă eritromicina, 40 mg/kg, claritromicina 10-15 mg/kg, ambele cu acţiune antistreptococică dovedită. Nu trebuie căzut în „nevroza streptococului" (Markowitz), întreţinută iatrogen.

2. Terapia antiinflamatorie. Aspirina (acidul acetilsalicilic) este medicamentul de şoc în RAA, în doză iniţială de 100 mg/kg/zi, nedepăşind 3,5 g/zi la copil. Salicilemia eficientă este de 20-30 mg/dl. Nu există consens privind tipul de medicament antiinflamator în cardita uşoară sau medie, dar majoritatea autorilor acceptă tratamentul salicilic în formele articulare pure sau cardio-articulare cu cardite moderate. Durata tratamentului este de circa 8 săptămâni, pentru „acoperirea" întregii perioade de evoluţie a puseului acut, prestabilită în funcţie de gravitatea carditei (6 săptămâni pentru cardita uşoară, 8 săptămâni pentru cardita medie şi 12 săptămâni sau mai mult pentru cardita severă).

Tratamentul antiinflamator cu corticosteroizi oral este indicat în formele de cardită severă şi, ca variantă alternativă, formelor de cardită mai puţin grave. Doza uzuală este de 1 mg/kg timp de 3-4 săptămâni, după care scade treptat. Sunt autori care recomandă asocierea de aspirină, 60 mg/kg la scăderea dozei de prednison sub 1 mg/kg, pentru a preveni *rebound*-ul. Insuficienţa cardiacă de puseu reprezintă indicaţie majoră de corticoterapie, 2 mg/kg şi, dacă mai este necesar, se adaugă tratamentul digitalo-diuretic, cu prudenţă (toxicitatea mai probabilă a digoxinei administrate unui bolnav cu miocard inflamat). Insuficienţa ventriculară stângă, care sugerează clinic o afectare pulmonară primitivă, răspunde remarcabil la furosemid. Nu există studii bine documentate referitoare la eficacitatea antiinflamatoarelor nesteroidiene în tratamentul puseului acut de RAA, în special privind incidenţa sechelelor valvulare.

Tratamentul coreei este simptomatic. Se recomandă repaus la pat, evitarea stresurilor (zgomot). Tratamentul anticonvulsivant cu fenobarbital, clonazepam sau valproat de sodiu (15-20 mg/kg/zi) controlează mişcările involuntare. Efecte favorabile au fost remarcate cu haloperidol 0,5-2 mg/zi. Coreea pură nu necesită adausul medicaţiei antiinflamatorii dar impune profilaxia infecţiilor streptococice cu derivate de penicilină.

Repausul la pat este indicat doar în formele articulare dureroase sau pe perioada insuficienţei cardiace. Reluarea activităţii şcolare are loc la 2 luni de la debutul puseului acut în formele cu gravitate medie.

Chirurgia valvulară, cu înlocuirea valvelor afectate de reumatism în antecedente, a fost recent raportată chiar în cursul puseului acut (Veasy, 1994).

BOLILE AUTOIMUNE

Generalităţi

Bolile autoimune (BAI) reprezintă în ansamblu un sindrom clinico-biologic produs prin activarea limfocitelor T sau B (sau a ambelor tipuri), în absenţa unei infecţii decelabile sau a unei cauze detectabile. În multe cărţi se recunoaşte că aceste boli se datoresc unor cauze necunoscute. Este general admis că ele reprezintă un *răspuns aberant* al sistemului imun la un anumit antigen şi că evoluează pe un teren cu *susceptibilitate genetică*. Factorii declanşatori ai autoimunităţii sunt din mediul extern sau intern.

În teoriile devenite clasice se admitea ca o dogmă că, în BAI, clone de limfocite T şi B nu mai recunosc antigenele proprii ca *self* şi încep să producă anticorpi împotriva lor, ca împotriva unor antigene străine, de unde şi denumirea de boli autoimune.

În stadiul actual al cunoştinţelor noastre se ştie că, în mod normal şi în condiţii fiziologice, există un grad de autoreactivitate (scăzut). Antigenele proprii (autoantigene) ajută la formarea receptorilor limfocitelor mature, genuine, şi că supravieţuirea limfocitelor T şi B „native" în periferie necesită expunerea continuă a acestora la autoantigene.

Nu există diferenţe fundamentale între structura antigenelor străine şi cea a antigenelor proprii. Limfocitele reacţionează în acelaşi mod în prezenţa antigenelor, indiferent de originea acestora, dacă se asociază prezenţa citokinelor proinflamatorii. Ceea ce mai rămâne de explicat este modul în care procesul normal de autoimunitate devine dintr-o dată patologic şi determină lezarea tuturor ţesuturilor.

Pentru clinician, o minimă subîmpărţire a BAI le clasifică în boli sistemice şi organ-specifice. Există mai multe moduri prin care limfocitele T şi B pot fi angrenate în apariţia BAI. Iată câteva exemplificări:

a. Sindromul de demielinizare care urmează unei infecţii enterice cu *Campylobacter jejunii* apare prin *alterarea selecţiei şi reglării* limfocitelor T şi B.
b. *Activarea limfocitelor B autoreactive* este cauza sintezei unei multitudini de autoanticorpi, inclusiv anticorpii antinucleari şi anti-ADN din lupusul eritematos sistemic (LES).
c. *Pierderea toleranţei limfocitelor B pentru un antigen particular,* cum se întâmplă în sindromul Guillain-Barré, când apar anticorpi antigangliozid, limfocitele având o toleranţă normală faţă de restul antigenelor proprii.
d. Bolile inflamatorii cronice ale tubului digestiv apar prin *alterări genetice ale funcţiei reglatoare a limfocitelor T* sau în producţia de citokine.

Exemple de autoanticorpi organ-specifici sunt cei din tiroidita autoimună, diabetul zaharat de tip I sau polimiozită.

Susceptibilitatea genetică pentru BAI pare o condiţie obligatorie, cel puţin în stadiul actual al cunoştinţelor medicale. Pentru demonstrarea acestei susceptibilităţi se fac referiri la familii în care există aglomerări de BAI sau la incidenţa crescută a acestora în cuplurile gemenilor monozigoţi. Transmiterea genetică după tipar mendelian autozomal dominant este sigură doar în sindroamele limfoproliferative autoimune cu endocrinopatii poliglandulare, cu candidiază şi displazie ectodermică şi se datoresc genei care codifică proteina reglatoare autoimună (AIRE).

Pentru restul BAI se acceptă că susceptibilitatea genetică este multigenică, adică se datorează mai multor gene care realizează fenotipul anormal. Dintre acestea, sistemul de gene de histocompatibilitate are o importantă contribuţie în a crea susceptibilitatea la boli autoimune care au relaţie particulară cu clasele I şi II ale moleculelor HLA. În sistemul HLA există şi genotipuri cu *rol protector,* care împiedică dezvoltarea BAI, aşa cum ar fi HLA DQB1 0602 care protejează contra diabetului tip I. Genele care favorizează BAI în sistemul HLA trebuie să fie corelate cu alte gene, care codifică sinteza de TNFα sau de complement. Experimental, la şobolanii transgenici au fost identificate 25 de gene care îşi aduc contribuţia în conturarea *diatezei autoimune.* Este vorba de gene care codifică nu numai sistemele de histocompatibilitate şi sinteza de citokine, dar şi care induc sau iniţiază apoptoza. Unele dintre aceste defecte genetice expun pacienţii la mai mult decât o singură boală autoimună. Se pare că vulnerabilitatea unui singur organ la agresiunea autoimună este şi ea determinată genetic. Apariţia BAI este rezultatul ruperii echilibrului între genele care predispun şi cele care se opun dezvoltării proceselor autoimune.

Iniţierea autoreactivităţii. Pe un teren genetic predispus acţionează un *factor declanşator* care poate fi din mediul înconjurător sau din mediul intern. Deşi au fost nominalizaţi mai mulţi astfel de factori, trebuie recunoscut că, în majoritatea bolilor autoimune, factorul declanşator rămâne necunoscut.

Dintre factorii externi, cei *infecţioşi* au fost incriminaţi, datorită demonstrării fenomenului de imitaţie (mimetism) moleculară (*molecular mimicry*). Unele antigene de origine infecţioasă au o structură asemănătoare cu o serie de autoantigene. Dintre multiplele exemple citate în literatură remintim asemănarea unor peptide ale virusului Epstein-Barr, virus gripal A, papiloma virus uman cu antigenele din proteinele de bază ale mielinei. Scleroza multiplă pare să fie efectul activării policlonale a limfocitelor T de către antigenele infecţioase, dar care persistă şi *după* eradicarea agentului infecţios.

Trebuie însă recunoscut că, deşi aceste asemănări de structură între antigenele din mediul extern şi intern sunt demonstrate, această posibilă reactivitate încrucişată nu este cert dovedită a avea rol patogenic în BAI.

Factorii externi neinfecţioşi sunt şi ei implicaţi în declanşarea fenomenelor autoimune. Estrogenii exacerbează manifestările clinice din LES, procainamida poate produce sindrom lupus-like, iar penicilinele şi cefalosporinele, acţionând ca haptene, pot genera un *neoantigen* care se constituie într-un autoanticorp ce poate conduce la declanşarea unei anemii hemolitice autoimune.

Patogenia bolilor autoimune se explică prin aceea că mecanismele autoimune se amplifică prin intermediul celulelor efectoare şi a mediatorilor reprezentaţi de citokinele proinflamatorii (care acţionează diferit în diversele stadii de progresie a bolii).

Agresiunea tisulară este realizată de limfocitele T autoreactive, alături de autoanticorpi (formarea de complexe imune, citoliza, fagocitoza celulelor ţintă sau interferarea funcţiilor fiziologice, cum ar fi apariţia de autoanticorpi

împotriva acetilcolinei în mistenia gravis). Alţi autoanticorpi se leagă de receptorii de suprafaţă ai celulelor.

Nu se face distincţie între lezarea tisulară de către limfocitele T activate sau doar de către autoanticorpi, ci se admite că ambele mecanisme participă la generarea bolii organelor ţintă. Aceste noi cunoştinţe privind patogenia BAI vor avea în curând consecinţe terapeutice.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC (LES)

Definiţie. LES este o boală inflamatorie cronică, cu patogenie autoimună, care afectează diferite organe şi sisteme şi evoluează cu exacerbări şi remisiuni, fiind potenţial fatală. Boala evoluează mai acut şi mai sever la copil decât la adult. Boala copilului reprezintă 20% din numărul total de cazuri de LES.

Etiologie. Etiologia bolii este necunoscută, constând probabil într-o tulburare a reglării imune, genetic favorizată. Există unele cazuri (semnalate în special la adult) în care declanşarea bolii poate fi pusă pe seama unor medicamente (hidralazina, procainamida). În această eventualitate, se dezvoltă un sindrom *lupus-like*, care este identic din punct de vedere clinic şi biologic cu LES, dar care devine reversibil când administrarea medicamentului se întrerupe. Numărul acestor cazuri reprezintă sub 10% din totalul bolnavilor. Expunerea intempestivă la soare are de asemenea rol declanşator în LES.

Patogenie. Patogenia bolii este autoimună şi există numeroase dovezi în acest sens, cum ar fi prezenţa fenomenului LE, prezenţa anticorpilor antinucleari, a complexelor imune circulante, asocierea cu scăderea complementului seric şi depunerea de imunoglobuline şi complement de-a lungul membranei bazale glomerulare. Se pot pune în evidenţă numeroşi alţi autoanticorpi.

Cauza formării acestor autoanticorpi este necunoscută. Se ştie că formarea autoanticorpilor este controlată în mod normal de acţiunea reglatoare a limfocitelor T (*suppressor T cell*). Aceste celule au un rol esenţial în toleranţa imunologică şi în discriminarea *self/nonself*. Apariţia oricăror autoanticorpi este corelată cu scăderea funcţiei efectoare a limfocitelor T. În experimentul pe animale, s-a observat că estrogenii favorizează (tolerează) formarea autoanticorpilor, în timp ce hormonii androgeni au un efect contrar. Aceasta ar explica predominenţa netă a sexului feminin (raportul F/B fiind 8/1) în LES şi coincidenţa bolii cu perioada de maximă activitate hormonală la femeie. În pediatrie, boala se întâlneşte practic după vârsta de 10 ani şi domină net la fetiţe. Înainte de pubertate nu există predominanţă de sex.

S-au pus în evidenţă mai multe categorii de autoanticorpi în LES, cu rol variabil în patogenia bolii, care vor fi enumeraţi în continuare.

Anticorpii antinucleari (factori antinucleari) (ANA). Aceştia sunt un grup de autoanticorpi care reacţionează cu variaţi constituenţi ai nucleilor celulelor, incluzând dezoxirobonucleoproteine (DNP), acid dezoxiribonucleic (ADN), rinucleoproteine (RNP), acid ribonucleic (ARN). Acest grup de autoanticorpi nu are specificitate de organ sau de celulă. Autoanticorpii fac parte din toate cele 3 clase de imunoglobuline (IgG, IgA şi IgM). Nu s-a demonstrat că ANA ar pătrunde în celulele vii şi că ar produce afectări celulare directe, în schimb complexele imune formate din ANA, antigenele specifice şi complement produc leziuni tisulare (în LES). Aceşti autoanticorpi pot fi identificaţi prin metoda imunofluorescenţei, detectându-se astfel toate tipurile de ANA. În funcţie de sediul fluorescenţei nucleare se pot face precizări asupra naturii anticorpilor antinucleari. ANA cu contur (*outline*) sunt de obicei anticorpi anti-ADN, relativ specifici în LES; ANA omogeni reprezintă anticorpi anti-DNP iar cei de tip punctat (*speckled)* sunt anticorpi anti-RNP. Tipul de fluorescenţă nucleară nu trebuie considerat însă strict specific.

ANA detectaţi prin tehnici de imunofluorescenţă se întâlnesc teoretic la toţi bolnavii cu LES. Nu sunt însă specifici acestei boli, putând fi identificaţi şi la invidizi normali sau în alte entităţi (lues, hepatită cronică activă, pneumonii atipice, boli maligne). Nu sunt întâlniţi în alte boli reumatice, cum sunt RAA, spondilita ankilopoietică, dermatomiozita, poliarterita nodoasă.

Fenomenul LE (celula LE) a fost descoperit în 1940 de Haargraves în sângele bolnavilor. Este vorba de o celulă mare (leucocit polimorfonuclear), care conţine o incluzie specifică. Incluzia este constituită din material nuclear alterat, fagocitat de leucocit.

Factorul LE (descris de Haserick în 1950), este un autoanticorp gamaglobulină (7 S Ig G) care, ataşându-se de nucleii celulari, îi face pe aceştia să devină predispuşi fagocitării. Factorul LE este astăzi identificat în grupul ANA şi este un anticorp anti-DNP. Formarea celulei lupice are loc în două etape. Iniţial, factorul LE (anticorpi anti-DNP) reacţionează cu nuclei celulari izolaţi, formând mase omogene de material nuclear alterat (corpusul hematoxilinic). Reacţia imunologică dintre aceşti anticorpi şi nucleoproteina nucleului are un efect citotoxic, care are ca rezultat distrugerea cromatinei nucleare normale. Nucleul îşi modifică afinitatea tinctorială şi se colorează în roşu cu hematoxilină-eozină, coloraţia Feulgen fiind de asemenea pozitivă (fig. 14.1.).

Corpusculii hematoxilinici pot fi fagocitaţi de leucocite polimorfonucleare, cu condiţia ca autoanticorpul anti-DNP să facă parte din clasa IgG, iar complementul să se afle în cantitate redusă. Ia naştere astfel *celula LE*, un leucocit polimorfonuclear care a înglobat o incluzie mare, colorată în roşu-purpuriu cu coloraţia Wright, situată în citoplasmă, în partea opusă nucleului.

Dacă autoanticorpul anti-DNP face parte din clasa IgM, materialul nuclear alterat rămâne nefagocitat şi îl regăsim în ţesuturile afectate, drept *corpuscul hematoxilinic*.

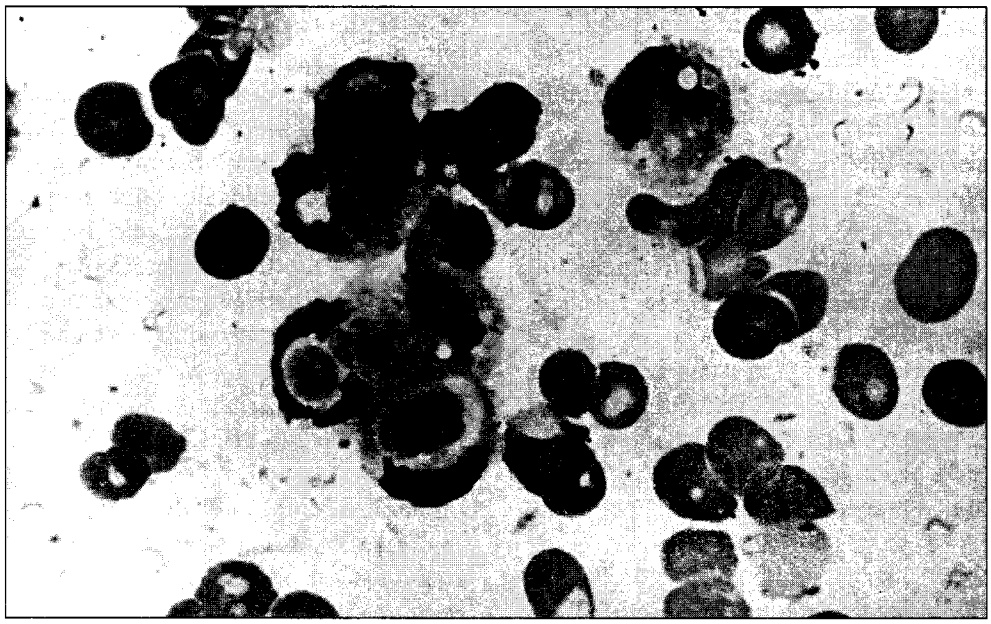


Fig. 14.1. Celule lupice; corpusculi hematoxilinici fagocitaţi de leucocite polimorfonucleare.

Nu s-a demonstrat că anticorpii anti-DNP ar pătrunde în celulele vii şi că ar produce leziuni la acest nivel. *Demonstrarea celulelor lupice în sângele bolnavului este o metodă indirectă de depistare a anticorpilor anti-DNP.* Celulele lupice sunt mai puţin constante decât ANA la bolnavii cu LES. Excepţional de rar, ele sunt prezente în absenţa ANA. S-a demonstrat prezenţa lor şi în alte afecţiuni, cum ar fi hepatita cronică activă, sclerodermie, sindromul Stevens-Johnson.

Celulele LE nu apar în toate cazurile pediatrice de LES, deoarece pentru producerea lor este necesar un titru relativ ridicat de anticorpi anti-DNP (IgG).

Anticorpii anti-ADN (acid dezoxiribonucleic) sunt foarte caracteristici bolii şi pot fi puşi în evidenţă prin metoda radioimună Farr, prin precipitare în gel sau prin imunofluorescenţă indirectă pe lamă. Sunt de 3 tipuri:

1. Anticorpi anti-ADN cu o singură spirală, mai puţin specifici, care pot fi întâlniţi şi în alte boli cu patogenie imună sau în sindromul lupus-*like*, indus medicamentos;
2. Anticorpi anti-ADN cu dublă spirală (ADN dublu catenar), care sunt foarte specifici bolii, putând fi întâlniţi la 70% dintre bolnavi. Aceşti anticorpi formează împreună cu complementul complexe imune circulante, care se depozitează în ţesuturi (în special la nivelul glomerulilor renali), unde iniţiază un răspuns inflamator urmat de injurie tisulară;
3. Anticorpi anti-ADN, care reacţionează cu ambele tipuri de acizi nucleici.

Anticorpii anti-eritrocitari pot face parte din toate clasele de imunoglobuline, putând fi detectaţi prin testul Coombs. Prevalenţa acestor anticorpi este de 10-65% dintre toţi bolnavii cu LES. Se mai pot pune în evidenţă anticorpi anti-trombocitari, anticorpi anti-factor VIII (determinând un sindrom hemofilic-*like*), anticorpi anti-gamaglobulină (factor reumatoid, întâlnit la 30% dintre bolnavi).

Anticorpii antifosfolipidici. Un scurt istoric este necesar pentru a uşura înţelegerea datelor. În anul 1906, s-au descris pentru prima dată anticorpii antifosfolipidici, fixatori de complement, care reacţionau cu extract de cord bovin şi erau întâlniţi la bolnavii cu sifilis. Antigenul a fost identificat ca fiind cardiolipina, un fosfolipid mitocondrial. Această descoperire a fost la originea reacţiei VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), folosită timp de mai multe decenii pentru diagnosticul serologic al luesului.

Ulterior, s-a descoperit că pacienţii indemni de sifilis, dar suferind de LES, aveau reacţia VDRL pozitivă şi s-a acceptat ideea de reacţie fals pozitivă pentru lues în LES.

A devenit clar că printre multiplii autoanticorpi care se dezvoltă în LES sunt şi cei anticardiolipinici, cunoscuţi şi ca anticorpi antifosfolipidici. Aceştia apar în asociere cu anticorpii anticoagulanţi, testul VDRL fals pozitiv şi diferite fenomene trombotice.

Abia în anul 1990 s-a descoperit că unii dintre anticorpii anticardiolipinici (cei neasociaţi luesului dar caracteristici LES) necesită pentru a se uni cu cardiolipina o substanţă intermediară. Acest „intermediar" este β 2 glicoproteina fosfolipidică de legare. Azi, este precizat că, de fapt, autoanticorpii anticardiolipinici din LES sunt autoanticorpi anti-β 2 glicoproteina I. Ei se întâlnesc în 12-30% dintre cazurile de LES.

De fapt, s-a demonstrat că în LES există un adevărat subgrup de *anticorpi antifosfolipidici,* alcătuit din 3 subunităţi şi anume anticorpi anticoagulanţi, anticorpi anticardiolipinici şi anticorpi anti β 2 glicoproteina I. Anticorpii anticoagulanţi din LES se întâlnesc în procent de 15-34% dintre cazuri şi sunt responsabili de prelungirea timpului de coagulare. Ceilalţi sunt depistaţi prin metode

imunologice. Prezenţa acestor autoanticorpi în LES se corelează cu un aspect clinic particular, cunoscut sub numele de sindrom antifosfolipidic (care va fi prezentat în subcapitolul „Manifestări clinice").

Histopatologie. Modificările din LES, chiar în organele afectate clinic, sunt adesea minime la un examen microscopic de rutină. Caracteristica histopatologică a bolii este prezenţa corpusculilor hematoxilinici şi a fibrinoidului.

Corpusculii hematoxilinici sunt mase rotunde, colorate cu hematoxilină, având mărimea unui nucleu (probabil nuclei degeneraţi), întâlnite în zonele inflamate. Se consideră a fi analogi incluziilor intracitoplasmatice din celulele LE. *Fibrinoidul* este o substanţă amorfă, acelulară, eozinofilă, identificată în peretele vaselor şi în ţesuturile afectate, reprezentând posibile depozite de complexe imune. Compoziţia fibrinoidului nu este sigură; nu este specific LES şi nu are nici o legătură cu fibrina.

Morfologia glomerulară renală este interesată în LES. Leziunile pot fi de tip membranos sau proliferativ şi apar secundar depunerii de complexe imune circulante, care pot fi identificate prin imunofluorescenţă. Glomerulonefrita membranoasă se caracterizează prin depozite subepiteliale (de-a lungul membranei bazale) şi proliferare mezangială. Ea se traduce clinic prin sindrom nefrotic. Glomerulonefrita proliferativă este fie de tip segmentar (sau focal), fie de tip difuz, această ultimă formă evoluând spre scleroza glomerulară. Îngroşarea membranei bazale asociată cu degenerescenţa fibrinoidă dă naştere la aşa-zisa leziune *„wire-loop"*. Examinarea leziunilor glomerulare prin tehnici de imunofluorescenţă dovedeşte că depozitele sunt compuse din C-3, properdină, IgG şi alte imunoglobuline. În forma difuză, peretele capilar prezintă depozite subendoteliale şi subepitaliale, asociate cu depozite mezangiale.

Complexe imune similare cu cele descrise la nivelul rinichiului au fost demonstrate la joncţiunea dermo-epidermică a leziunilor cutanate lupice, în pielea indemnă şi la nivelul plexurilor coroide.

Leziunile renale demonstrabile prin biopsie renală în LES sunt clasificate în patru grade de severitate (I-IV), conform normelor internaţionale.

Clasa I este aspectul normal, clasa a II-a hipercelularitate mezangială sau scleroză mezangială segmentară, clasa a III-a leziuni proliferative focale şi hipercelularitate mezangială, clasa a IV-a glomerulonefrită membrano-proliferativă, inclusiv forma difuză.

Splina este sediul unor leziuni „în foi de ceapă", realizând fibroza perivasculară concentrică.

Endocardita verucoasă Libmann-Sachs constă din vegetaţii abacteriene situate la nivelul valvulelor endocardice sau la nivelul cordajelor tendinoase.

Manifestări clinice. Debutul LES este mai mult sau mai puţin acut. Se notează modificarea stării generale, anorexie, pierdere în greutate. Adesea, debutul este febril, pseudoinfecţios (80% dintre cazuri). Urmează, în ordinea frecvenţei, manifestările articulare, variind ca gravitate de la artrita francă (migratorie) la artralgii (întâlnite la 90% dintre cazuri). *Manifestările articulare* pot fi asemănătoare cu cele din artrita reumatoidă şi afectează cu predilecţie articulaţiile interfalangiene ale mâinilor. Pare sugestivă pentru boală discordanţa dintre modestia modificărilor obiective locale şi gradul mare de disconfort al bolnavului. Poate fi afectată oricare articulaţie, dar nu există decât rar deformări definitive.

Leziunile cutanate sunt polimorfe şi afectează cu predilecţie jumătatea superioară a corpului, fiind reprezentate de cele mai variate erupţii, de la simplul „eritem" la binecunoscutul „eritem în fluture", situat pe obraji şi la rădăcina nasului (fig. 14.2.). Manifestările cutanate lipsesc rar la copil, iar eritemul facial descris este mai rar întâlnit decât la adulţi (*lupus sine lupo*).

Lupusul discoid (numai manifestări cutanate) este neobişnuit la copil. Se mai citează fenomen Raynaud (15%), purpură (uneori trombocitopenică), eritem polimorf, eritem nodos, alopecie (datorită inflamaţiei foliculilor piloşi), hipo- sau hiperpigmentări, ulceraţii ischemice (la nivelul cavităţii bucale în special). 85% dintre copiii cu lupus se prezintă pentru dureri articulare, *rash* sau ambele, eventual asociate cu febră. Este remarcabilă fotosensibilitatea leziunilor cutanate din LES.

Manifestările sistemice. Oricare organ sau sistem poate fi interesat în procesul inflamator. Poliserozitele sunt sugestive pentru boală. Pleurezia este întâlnită la 1/3 dintre bolnavi, putând fi uni- sau bilaterală; pericardita este în general benignă, rareori realizând tamponadă. Se notează uneori infarct miocardic. Hepatomegalia se constată la 30% dintre bolnavi, iar splenomegalia la 15% dintre cazuri. Afectarea pulmonară sub formă de pleurezie sau pneumonie lupică se întâlneşte în 50% dintre cazuri. Pneumonia poate fi adesea consecinţa infecţiei secundare; de asemenea, se poate instala fibroza interstiţială pulmonară.

Fig. 14.2. Lupus eritematos sistemic. Eritem „în fluture" situat pe obraji şi rădăcina nasului.

53% dintre bolnavi acuză simptomatologie digestivă (greţuri, anorexie, vărsături, dureri abdominale). Melena este consecinţa leziunilor vasculare ale mucoasei intestinale.

Hepatita lupică, manifestată clinic prin hepatomegalie asociată cu tulburări funcţionale severe, poate fi de asemenea întâlnită, izolat sau asociată cu alte manifestări ale LES.

Afectarea renală este de obicei mai gravă şi mai frecventă la copil, în comparaţie cu boala adultului. Se pot întâlni edeme, hipertensiune arterială, sindrom nefritic sau sindrom nefrotic, dar numai biopsia renală precizează tipul de modificare histologică.

Modificările oculare includ edem periorbital, conjunctivita recurentă, cheratoconjunctivita, modificări retiniene cu hemoragii şi exsudate.

Relativ frecvent au fost comunicate necroza osoasă aseptică a capului femural, probabil secundară vasculitei, amenoree primară sau secundară la adolescente.

Sindromul antifosfolipidic se manifestă prin tromboze vasculare. El poate fi *primitiv* (fără relaţie cu vreo BAI) sau *secundar,* asociat cu BAI. LES este de departe cea mai frecventă BAI care se asociază cu sindrom antifosfolipidic, deci, dacă se exclude o formă primitivă, identificarea acestui sindrom este practic sinonimă cu LES. Sindromul se dezvoltă după o evoluţie lungă a LES (5-10 ani). Cea mai pregnantă caracteristică este tendinţa la tromboze arteriale şi venoase, în special tromboze venoase profunde şi embolii pulmonare, iar la femei avorturile repetate. Aceste manifestări clinice trebuie să fie dublate de demonstrarea anticorpilor antifosfolipidici sau a anticorpilor anticoagulanţi, pentru a putea defini sindromul antifosfolipidic.

Afectarea nervoasă se manifestă prin convulsii, accidente vasculare cerebrale, nevrită periferică sau tulburări psihice (tulburări de personalitate sau psihoză francă).

Fenomenul lupic la nou născut este descris la copiii născuţi din mame care suferă de LES. Cea mai constantă modificare clinică este un *rash* cutanat discoid care dispare după câteva luni. Se asociază modificări cardiace (bloc atrio-ventricular total, fibroelastoza), anemie, leucopenie şi trombocitopenie tranzitorie. Anticorpii materni care au traversat placenta se fixează pe sistemul de conducere cardiac al nou născutului, unde produc bloc atrio-ventricular total, dar acest efect nu este constatat pe cordul adult. Vasculita poate conduce chiar la infarct miocardic, cauza posibilă de deces al acestor copii. Fenomenul apare datorită traversării transplacentare a autoanticorpilor de origine maternă, responsabili de manifestările bolii la nou născut. Toate aceste modificări se amendează în câteva săptămâni, o dată cu dispariţia autoanticorpilor de origine maternă, dar severitatea blocului atrio-ventricular impune uneori *pacing*.

Examene de laborator. Sindromul biologic din LES este dominat de disproteinemia marcată, foarte caracteristică bolii. Se remarcă hipoalbuminemie cu hipergamaglobulinemie policlonală; cresc α_2 globulinele (mai ales când există afectare renală de tip sindrom nefrotic). Asocierea cu sindrom nefrotic se caracterizează prin hipogamaglobulinemie şi scăderea transferinei serice. VSH are valori mari (de obicei peste 100 mm/oră). În serul bolnavului pot fi puse în evidenţă crioglobuline, complexe imune care precipită la temperaturi scăzute, alcătuite din agregate de IgM, IgG şi complement (antigenul fiind ADN).

Hemograma demonstrează pancitopenie (de cauză imună). Se pot evidenţia anticorpi anticritrocitari (test Coombs pozitiv) şi antitrombocitari. Trombocitopenia poate fi o modalitate de debut în LES. Examenul de urină poate demonstra semnele afectării glomerulare (hematurie, leucociturie, cilindrurie, proteinurie), în timp ce valorile crescute ale ureei, acidului uric, creatininei sau scăderea *clearance*-ului la creatinină sunt semne de insuficienţă renală. Testele funcţionale hepatice pot fi afectate, dar creşterea activităţii transaminazelor poate fi secundară salicilo-terapiei.

Cercetarea modificărilor imunologice din lupus poate releva prezenţa celulelor lupice, a ANA (prin imunofluorescenţă indirectă), a anticorpilor anti-ADN (metoda radioimună), prezenţa factorului reumatoid (reacţiile latex şi Waaler-Rose pozitive), reacţii fals pozitive pentru lues (se pozitivează pentru că apar anticorpi împotriva antigenului cardiolipinic). Complementul seric este constant scăzut dacă există afectare renală. Cercetarea ANA ar putea fi utilizată ca test screening de diagnostic, examenul imunologic fiind teoretic pozitiv în toate formele active de LES.

Diagnostic. Tabloul clinic extrem de polimorf al acestei boli face ca diagnosticul să fie extrem de dificil. S-au făcut încercări de identificare a unor criterii de diagnostic în LES. Astfel, au fost publicate criteriile Asociaţiei Americane de Reumatologie din 1982, care se utilizează şi în prezent (tabel 14.3.).

Această clasificare utilizează 11 criterii. Diagnosticul de LES devine probabil dacă există 4 sau mai multe criterii, în serie sau simultan în timpul intervalului de urmărire.

Aceste criterii sunt aplicabile în diagnosticul bolii lupice la adult. Nu s-au publicat criterii de diagnostic pentru LES la copil, deşi boala are o serie de particularităţi clinico-biologice şi evolutive la această vârstă.

Evoluţie şi prognostic. LES este o boală gravă, potenţial fatală. Se caracterizează prin evoluţie în puseuri, alternând cu perioade de acalmie, deşi remisiunile de lungă durată nu sunt specifice bolii copilului.

Evoluţia bolii este variabilă, neregulată şi imprevizibilă. LES la copil are evoluţie mai gravă decât la adult, iar decesul survine prin insuficienţă renală cronică, afectare nervoasă sau insuficienţă cardiacă ireversibilă terapeutic, infarct miocardic.

Mai pot interveni negativ, scurtând durata de viaţă a bolnavului, infecţii şi neoplazii la copiii îndelung trataţi cu cortizon sau cu medicamente imunosupresoare.

Tabel 14.3. Criterii revizuite de diagnostic în LES (1982)

Rash malar
Rash discoid
Fotosensibilitate
Ulceraţii bucale
Artrită la 2 sau mai multe articulaţii
Serozită:
– pleurită;
– pericardită.
Afectare renală:
– proteinurie persistentă;
– cilindri celulari.
Tulburări neurologice:
– convulsii;
– psihoză.
Tulburări hematologice:
– anemie hemolitică;
– leucopenie;
– limfopenie;
– trombocitopenie.
Tulburări imunologice:
– celule LE;
– anticorpi anti-ADN;
– reacţii fals pozitive pentru lues.
Anticorpi antinucleari

Prognosticul bolnavilor pare a fi mai bun decât în trecut, 90% dintre aceştia având o supravieţuire de peste 5 ani. LES la copil nu mai este etichetat în prezent drept o boală constant fatală.

Cea mai gravă evoluţie o au bolnavii care prezintă leziuni de glomerulonefrită proliferativă de tip difuz. Doar 40% dintre aceşti bolnavi cunosc o supravieţuire de peste 5 ani. Dacă afectarea renală lipseşte de la început, nu se instalează nici mai târziu. Bilanţul renal (biologic şi morfologic) este necesar pentru prognostic şi este obligatoriu să fie stabilit înainte de iniţierea tratamentului.

Tratamentul medicamentos. Este greu de evaluat în privinţa rezultatelor, din cauza existenţei unor remisiuni spontane ale bolii.

Formele clinice uşoare (excepţionale la copil) nu necesită tratament. Formele medii fără manifestări renale, cu valori normale ale complementului seric, în care predomină fenomenele articulare, pot beneficia de aspirină 90-100 mg/kg/zi sau de alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. Majoritatea formelor clinice ale copilului sunt însă severe, cu glomerulonefrită lupică şi scăderea marcată a complementului seric, de aceea corticoterapia este considerată tratamentul de elecţie al bolii. Dozele de 1-2 mg/kg/zi sunt considerate medii; în formele extrem de severe doza se va majora la 60 mg/m^2/zi şi se pot asocia şi forme medicamentoase injectabile (Metilprednisolon). Corticoterapia sistemică suprimă activitatea bolii şi prelungeşte viaţa bolnavului. Se contează pe inhibarea inflamaţiei, a formării complexelor imune şi a activării celulelor efectoare (această ultimă acţiune nu este suficient demonstrată). Durata tratamentului depinde de afectarea renală, dar este în general lungă (mai multe luni). Se vor urmări febra şi starea clinică a bolnavului; VSH poate să prezinte valori ridicate chiar în perioada remisiunilor. Rezultatele clinice se obţin lent, după 3-4 săptămâni. Corectarea modificărilor hematologice se obţine în a 2-a lună de tratament, iar ameliorarea funcţiei renale după 10-16 săptămâni. După o doză de atac de 2 mg/kg/zi de prednison, care se menţine circa 2 luni, se scade lent, cu 10% din doză la câteva săptămâni, până se ajunge la o doză de întreţinere de 10-15 mg/zi, care poate fi administrată timp îndelungat (săptămâni, luni). În formele clinice grave, cu nefrită membrano-proliferativă difuză, doza de prednison recomandată va fi mult mai mare, de 2-3 mg/kg/zi. Sunt considerate eficiente *pulse-therapy* cu metilprednisolon administrat i.v., în 3 zile succesive, în doză de 30 mg/kg, nedepăşind 1 g/doză.

Convulsiile sau alte manifestări ale SNC ar trebui tratate cu doze mari de prednison (sunt asociate de obicei formelor severe de boală). Nu se cunosc recăderi ale acestor manifestări dacă boala este bine controlată.

Pentru sindromul antifosfolipidic se vor folosi anticoagulante din categoria heparinelor cu greutate moleculară mică.

Tratamentul nefritei lupice este extrem de dificil şi va fi adaptat formei clinice şi histopatologice, stabilită prin biopsia renală. Dificultăţile i-au determinat pe unii autori să considere că tratamentul nefritei lupice este mai mult o artă decât o ştiinţă. *Puls terapia cu ciclofosfamidă* a îmbunătăţit remarcabil supravieţuirea pe termen lung a copiilor cu LES şi nefrită. Scopul acestei terapii agesive este de a controla manifestarea clinică şi de a opri progresia afectării renale spre stadiile terminale (*end-stage*), ireversibile. Una dintre scheme prevede un bolus de ciclofosfamidă lunar, timp de 6 luni, urmat de administrarea unor doze repetate la interval de 3 luni, până la un tratament total de acoperire pentru 36 de luni. În acest interval, copilul va primi şi o doză mică de prednison (0,25-0,50 mg/kg/zi). Administrarea de ciclofosfamidă va fi precedată de 24 de ore de hidratare i.v. cu o cantitate de lichide de perfuzie de 2 l/m^2/24 ore. Doza de ciclofosfamidă este de 500-750 mg/m^2 (mai mică în cazul pacienţilor cu leucopenie, trombocitopenie sau creatinină serică de peste 2 mg/dl). Doza se va creşte cu 250 mg/m^2, în lunile următoare, până la maxim 1 g/m^2/doză. Pentru reducerea vărsăturilor se vor adăuga antiemetice de tip Ondansetron, 0,15 mg/kg, doza maximă pediatrică fiind 9 mg. Dacă leucopenia sau semnele de boală extrarenală persistă, se poate administra alternativ puls-terapie cu metilprednisolon, 30 mg/kg/doză, maxim 1 g/doză, 3 zile succesiv.

Puls-terapia cu ciclofosfamidă este relativ sigură şi eficace, cu reducerea indexului de activitate a bolii renale la biospii renale succesive, ceea ce permite reducerea dozelor de prednison. Sub acest tratament, poate dispărea şi amenoreea. Unele recăderi au fost semnalate după cele

36 de luni de tratament, reclamând reluarea dozelor sau administrarea lor lunară. Trebuie urmărite efectele pe termen lung sau accidentele tratamentului cu ciclofosfamidă, precum: infertilitate, neoplazii, infecţii oportuniste, sepsis, cataractă, cistită hemoragică, alopecie, infecţie cu hepes-zoster.

Mai recent, s-a utilizat *acidul micofenolic,* inhibitor al inozin-monofosfat dehidrogenazei, agent medicamentos care blochează proliferarea limfocitelor T şi B precum şi formarea de autoanticorpi, cunoscut pentru utilizarea lui în prevenirea rejetului de grefă de organ. Deşi există mai multă experienţă la adult, *micofenolat mofetil* pare eficient în formele agresive de nefrită lupică, cu creatinină de peste 3 mg/dl. Cu acest medicament s-au obţinut remisiuni în 77% dintre cazuri, obiectivate prin normalizarea valorilor complementului, a proteinelor urinare, a sedimentului urinar, a albuminei serice şi a creatininei serice. Succesul terapeutic este legat şi de severitatea leziunilor renale înainte de începerea tratamentului.

Insatisfacţia obţinerii unor rezultate spectaculoase şi de durată în LES în unele cazuri severe a condus la încercări terapeutice „eroice", cum ar fi plasmafereza şi administrarea de gamaglobulină i.v. în doze mari. Despre efectul administrării de IGIV în tratamentul BAI există o vastă literatură. În unele entităţi, cum ar fi dermatomiozita non-responsivă la corticoterapie, există studii controlate care raportează rezultate încurajatoare. Pentru LES la copil nu există astfel de studii, dar efectele cunoscute ale IGIV pledează pentru rolul benefic al acestora într-o paletă mai largă de BAI, inclusiv în LES. În afara anticorpilor naturali pe care îi conţin, cu rol în controlul unor infecţii severe, preparatele de IGIV conţin auto-anticorpi naturali polireactivi, care pot reacţiona cu alţi autoanticorpi complementari, inhibă limfocitele B autoreactive, neutralizează citokinele şi blochează anticorpii anti Fas (CD95) care transmit semnale apoptotice către celule, blochează receptorii Fc ai macrofagelor, atenuează leziunile mediate de complement, scad inflamaţia mediată de către complexele imune circulante, neutralizează autoanticorpii circulanţi. Având în vedere toate aceste acţiuni extrem de complexe, ca şi rezultatele clinice obţinute în practică, utilizarea IGIV în tratamentul unor forme selecţionate de LES non-responsive la tratament este de încercat. Oricum, ele şi-au dovedit utilitatea şi eficienţa în cazul autoanticorpilor antifactor VIII, în sindromul antifosfolipidic, polimiozită, boală Crohn şi LES. Nu se ştie încă dacă acţiunea benefică în aceste boli se datorează menţinerii unui nivel crescut de concentraţie serică a imunoglobulinelor sau „vârfurilor" de concentraţie care apar în timpul administrării produsului. Dozele mari de IGIV pot fi întovărăşite de unele efecte adverse, cum sunt greţuri, vărsături, cefalee, agitaţie, hipertensiune arterială, dar şi meningită aseptică, insuficienţă renală acută, anafilaxie (în special prin sensibilizarea la IgA a pacienţilor cu deficit de IgA).

Tratamentul LES impune urmărirea pe termen lung a pacientului (practic toată viaţa), pentru sesizarea eventualelor recidive, recăderi sau efecte pe termen lung ale acestor terapii agresive, pentru care nu există suficientă experienţă pe termen lung la copil.

ARTRITA REUMATOIDĂ JUVENILĂ (ARJ)

Definiţie. Artrita reumatoidă juvenilă este o boală a ţesutului conjunctiv, de etiologie necunoscută, caracterizată prin sinovită cronică şi manifestări sistemice extraarticulare. Alte definiţii încadrează în acest diagnostic o boală articulară de etiologie necunoscută, care debutează înainte de vârsta de 16 ani, cuprinde 4 sau mai multe articulaţii şi se caracterizează prin dureri, tumefacţie şi limitarea mişcărilor; durata tumefacţiei articulare trebuie să depăşească 6 săptămâni. Diagnosticul se acceptă şi atunci când este afectată o singură articulaţie, cu condiţia ca el să fie confirmat prin biopsie sinovială. Se mai cere să fie excluse alte boli cu manifestări articulare.

Deşi este considerată echivalentul pediatric al artritei reumatoide a adultului, în unele privinţe boala are multe elemente specifice vârstei copilăriei. Altfel spus, diferenţele dintre artrita reumatoidă a adultului şi cea a copilului sunt la fel de importante ca şi asemănările. Există o dualitate a celor două forme, în ceea ce priveşte rezultatele serologice. Astfel, în AR a adultului lipsesc febra mare, *rash*-ul morbiliform tranzitoriu, leucocitoza, uveita, tulburările de creştere. ARJ are o incidenţă mai mare a atingerii monoarticulare şi o frecvenţă mai mică a FR şi a nodulilor reumatici.

Istoria naturală a bolii demonstrează creşterea incidenţei cazurilor în ultimii ani (invers cu ceea ce se întâmplă cu RAA), debutul la vârste tot mai mici şi delimitarea dificilă în forme clinice stricte. Se mai subliniază caracterul autolimitat al bolii, dacă ne raportăm la o perioadă lungă de timp.

Etiologie. Etiologia este necunoscută.

Dintre *factorii predispozanţi* se citează existenţa „terenului genetic". Se cunosc familii în care boala se întâlneşte la mai mulţi membri, fie sub formă de artrită reumatoidă, fie alternând cu unele boli de colagen (LES, dermatomiozită).

Recent, s-a făcut legătura între diferitele antigene de histocompatibilitate şi apariţia artritei reumatoide. S-a constatat asocierea între HLA B27 şi spondilita ankilopoietică. De asemenea, s-a demonstrat prevalenţa acestor antigene la bolnavii cu ARJ şi anume la băieţii cu forma pauciarticulară şi iridociclită. Asocierea nu a fost identificată la bolnavii cu formă sistemică sau poliarticulară seronegativă, nici în artrita reumatoidă a adultului. Se consideră că riscul de a face ARJ este de 30-200 de ori mai mare la purtătorii antigenului HLA B27 decât la ceilalţi indivizi.

Patogenie. Această artropatie cronică, inflamatorie şi distructivă este comună multor boli cu patogenie autoimună. Factorul declanşator stimulează limfocitele

CD4 care amplifică răspunsul imun prin stimularea celulelor mononucleare, a fibroblaştilor sinoviali, condrocitelor şi osteoclastelor. Sinovita cronică este declanşată prin eliberarea citokinelor proinflamatorii TNFα şi IL_1. Afectarea definitivă a articulaţiilor rezultă prin degradarea ţesutului conjunctiv de către metaloproteinaze, enzime care stimulează osteoclastogeneza.

După cum se ştie, procesul inflamator este rezultatul acţiunii mediatorilor chimici care iniţiază şi apoi menţin inflamaţia şi a mediatorilor care se opun inflamaţiei. În inflamaţiile cronice, domină prima verigă amintită.

Celulele inflamatorii sunt orchestrate de mediatorii proinflamatori. Coincidenţa cu anumite antigene de histocompatibilitate de clasa II HLA, şi anume DRB10404 şi DRB1 0401, a fost demult semnalată. Aceste antigene de histocompatibilitate sunt cele care facilitează prezentarea antigenului limfocitelor CD4. În stadiul actual al cunoştinţelor, se consideră că ARJ se datoreşte unui *antigen artritogenic* neindentificat. Nu se ştie dacă acesta este exogen (proteină virală) sau este de origine endogenă. Ca proteine endogene incriminate au fost propuse: proteina citrulinată, glicoproteina 39 din cartilajul uman şi proteina de legătură a lanţurilor grele.

Mediatorii celulari ai inflamaţiei în ARJ sunt stimulaţi de CD4, activate de către antigenul necunoscut sau presupus. Limfocitele stimulează celulele monocitare, macrofagele şi fibroblaştii din sinovială, care produc citokine proinflamatorii, precum TNF α, IL_1, IL6 şi secretă metaloproteinaze. Acestea sunt citokinele cheie, care direcţionează întreg procesul inflamator caracteristic sinovitei cronice din ARJ. Limfocitele activate CD4 stimulează, de asemenea, limfocitele B – care produc imunoglobuline, inclusiv factor reumatoid – şi osteoclastele. Toate aceste celule, antrenate în procesul inflamator în special prin intermediul citokinelor, stimulează angiogeneza şi celulele endoteliale din sinovium, care eliberează chemokine; toţi aceşti produşi de secreţie atrag un număr mare de celule inflamatorii la nivelul sinoviei articulare.

Mediatorii solubili ai inflamaţiei. Rolul primordial în orchestrarea procesului inflamator de la nivelul articulaţiilor este deţinut de cele două citokine proinflamatorii, TNFα şi IL_1. Ele constituie stimuli puternici pentru fibroblaşii din sinovială, osteoclaste şi condrocite şi, totodată, se opun eliberării de inhibitori tisulari ai metaloproteinazelor, sintetizate de fibroblaştii din sinovială. Tot ele stimulează sinteza de molecule de adeziune intercelulară 1 (ICAM 1), care cresc transportul de leucocite către sediile de inflamaţie, inclusiv articulaţii. IL_1 stimulează eliberarea de metaloproteinaze din fibroblaşti şi condrocite. Crescând numărul de neutrofile care se concentrează la nivelul articulaţiei, se eliberează tot mai multe elastaze şi proteaze, care degradează proteoglicanii păturii superficiale a cartilajelor, iar metaloproteinazele eliberate de către fibroblaştii sinoviali şi condrocite degradează matricea ţesutului conjunctiv.

Manifestări clinice. ARJ poate apărea la orice vârstă, dar are maximum de frecvenţă între 2-6 ani. Cazurile la sugari sunt foarte rare şi dificil de diagnosticat.

Clasificarea ARJ propusă de către Jane Schaller a dominat pediatria începând cu anul 1980. Ea s-a bucurat de popularitate, deoarece şi-a propus să „facă ordine" în această boală extrem de polimorfă clinic, biologic şi evolutiv.

În anul 1995, Cassidy şi Petty lansează o nouă clasificare a ARJ, identificând mai multe subtipuri decât reuşise Jane Schaller. Această nouă clasificare pare să corespundă mai bine realităţii clinice evolutive şi permite formularea unui prognostic mai exact, element de valoare într-o boală cu evoluţie lungă, uneori invalidantă. Elementele principale ale acestei clasificări se bazează pe modalitatea clinică de debut şi, din acest punct de vedere, se suprapune peste precedenta clasificare, care distinge trei modalităţi clinice de debut, şi anume forma cu debut sistemic, forma pauciarticulară şi forma poliarticulară. În continuare, se disting mai multe subtipuri clinico-evolutive, corelate cu prezenţa sau absenţa seropozitivităţii reprezentată de factorul reumatoid şi anticorpii antinucleari (ANA). Se mai disting subtipuri care prezintă caracteristic antigenul de histocompatibilitate HLA B 27. Referitor la evoluţie şi prognostic, se remarcă formele care se însoţesc de prezenţa ANA (întâlniţi atât în formele de debut poliarticular cât şi în cele cu debut pauciarticular) şi care dezvoltă iridociclită cronică. Formele poliarticulare cu factor reumatoid prezent au prognostic funcţional rezervat, ele fiind asemănătoare ca evoluţie cu formele poliarticulare ale adultului.

Debutul bolii este polimorf. De la debutul insidios, subclinic, cu deformări articulare instalate treptat, la cel supraacut, cu febră marcată şi stare generală alterată (aspect pseudosepticemic) există o mare varietate clinică, asociată sau nu cu grade variate de afectare articulară, ceea ce face ca diagnosticul de artrită reumatoidă să fie extrem de dificil în perioada de debut. Nu sunt excepţionale formele de debut care simulează reumatismul articular acut, cu care ARJ poate fi confundată.

Forma cu debut sistemic, întâlnită în 20% dintre cazuri, excelează prin manifestări extraarticulare, ceea ce îi conferă un aspect de boală generală gravă. Amploarea semnelor generale poate pune în umbră manifestările articulare, uneori absente sau modeste la început, dar care sunt prezente întotdeauna în evoluţia tabloului clinic. Aceste manifestări sunt autolimitate în timp; ele nu se întâlnesc niciodată la vârsta adultă, durata lor depăşind rar 6 luni.

Febra, întâlnită în toate cazurile, are valori foarte mari, este prelungită, pseudoinfecţioasă, cu caracter intermitent, cu 1-2 vârfuri în 24 de ore, foarte sensibilă la prednison. Uneori, precede cu săptămâni sau luni fenomenele articulare. Aspectul bolnavului evocă septicemie, supuraţii profunde sau hemopatii maligne, mai ales cazurile asociate cu hepatosplenomegalie. ARJ este una dintre cele mai frecvente cauze de sindrom febril prelungit la copil.

Rash-ul reumatoid se întâlneşte în 90% dintre cazuri. Se manifestă ca o erupţie cu aspect maculo-eritematos, alteori maculo-papulos, de culoare rozată, de 2-3 mm diametru, cu caracter extensiv. Apare oriunde pe corp, exceptând faţa. Nu este pruriginoasă, este fugace, se intensifică la căldură şi uneori este confundată cu erupţia din rujeolă.

Hepatosplenomegalia şi adenopatiile apar în 85% dintre cazuri. Hepatomegalia este aproape constantă, de dimensiuni moderate, nedureroasă, cu suprafaţa netedă. Splenomegalia este moderată şi explicată de reacţia limfoplasmocitară din cadrul răspunsului imunologic. Este cu atât mai constantă cu cât copilul este mai mic. Adenopatiile interesează în special regiunile axilare, inghinală, cervicală, mai rar ganglionii mezenterici şi mediastinali.

Pleurita, uneori vizibilă numai radiologic, poate fi întâlnită la 1/3 dintre bolnavi. În proporţii asemănătoare se întâlneşte şi pericardita, de multe ori asimptomatică, dar demonstrabilă ECG, ecocardiografic sau prin examen radiologic. S-au raportat şi cazuri care evoluează cu pericardită severă şi tamponadă.

Mai sunt citate dureri abdominale, rareori manifestări nervoase (convulsii tributare vasculitei cerebrale) sau modificări psihotice, greu de încadrat.

Manifestările renale, de tip pielonefrită, nu sunt excepţionale în artrita reumatoidă.

Durerile musculare pot precede manifestările articulare, prezente în 100% dintre cazuri, chiar dacă apar mai târziu; în general, poliartrita apare în primele 6 luni de la debutul bolii. Se remarcă absenţa iridociclitei în formele sistemice. Toţi bolnavii au leucocitoză cu valori mari, uneori cu valori pseudoleucemice. 50% dintre bolnavii care la debut au avut manifestări sistemice evoluează ulterior ca forme poliarticulare. Manifestările sistemice se remit o dată cu afectarea articulară.

Forma poliarticulară, întâlnită la 37-40% dintre cazuri, apare mai frecvent la fete. Manifestările articulare sunt reprezentate de tumefacţie, impotenţă funcţională, durere, predominent matinală. Artrita apare la articulaţii simetrice, cuprinde genunchii, coatele, articulaţiile tibio-tarsiene şi radiocarpiene (determinând deformări cunoscute sub numele de pseudotumoră de tars şi carp). Foarte caracteristică este afectarea articulaţiilor mici ale degetelor mâinii, realizând aspectul cunoscut clasic sub numele de „degete în supozitor". Oricare articulaţie poate fi afectată, excepţie făcând cele vertebrale dorso-lombare. La jumătate dintre bolnavi sunt interesate articulaţiile cervicale; uneori, sunt afectate articulaţiile temporo-mandibulare sau cricoaritenoide (determinând răguşeală, stridor sau dispnee laringiană). Cele mai severe infirmităţi apar în caz de prindere a articulaţiei coxo-femurale. Se notează ca foarte caracteristică toleranţa mişcărilor articulare, care poate fi bună, în contrast cu deformările articulare, care pot fi majore. Forma poliarticulară seamănă cel mai mult cu poliartrita adultului; se soldează adesea cu tulburări de creştere. Manifestările sistemice sunt rare, dar nu lipsesc cu desăvârşire. Febra şi hepatosplenomegalia se pot întâlni şi în această formă clinică (fig. 14.3.-14.8.).

Clasificarea actuală a ARJ, forma cu debut poliarticular, distinge 3 subtipuri (tabel 14.4.), în funcţie de prezenţa factorului reumatoid (FR) şi a anticorpilor antinucleari (ANA) şi anume două forme seropozitive şi o formă poliarticulară seronegativă. Forma poliarticulară seropozitivă cu FR+ este caracteristică sexului feminin (9/10 cazuri), debutează după vârsta de 6 ani, se caracterizează clinic prin afectarea articulaţiilor mici ale mâinilor şi degetelor, artrite ireductibile, cu eroziuni osoase în timp şi prognostic funcţional rezervat. Este forma clinică care se suprapune cel mai mult peste modelul evolutiv al PAR de tip adult, seropozitivă.

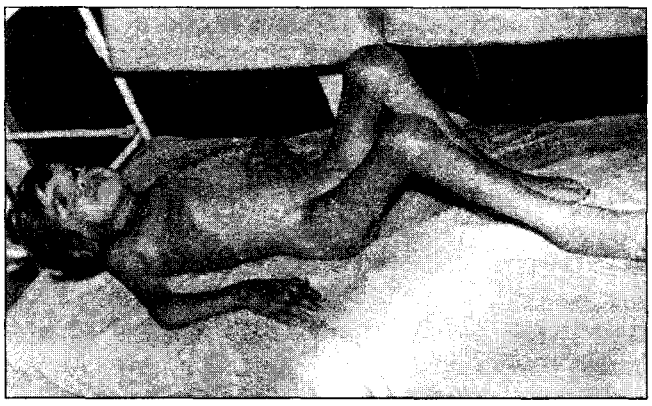


Fig. 14.3. Artrită reumatoidă juvenilă, formă clinică cu debut sistemic care a evoluat cu manifestări poliarticulare. Se constată tumefacţia genunchilor, coatelor, a articulaţiilor pumnului, atrofii musculare. Din cauza durerilor, copilul este ţinut la pat.

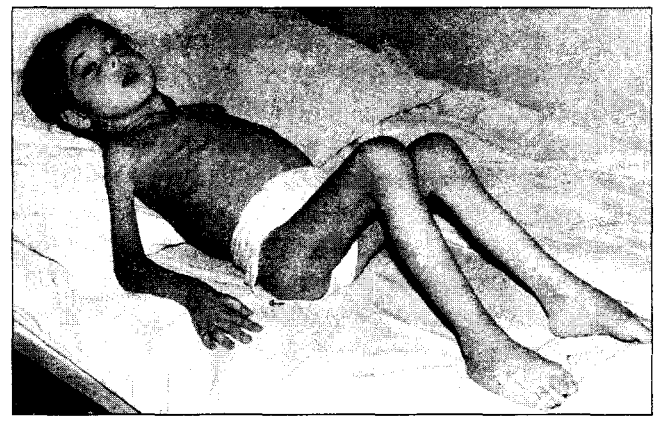


Fig. 14.4. Artrită reumatoidă juvenilă. Bolnavă de aceeaşi vârstă cu cea din figura precedentă, cu evoluţie şi tablou clinic asemănătoare. Asemănarea celor două cazuri este izbitoare.

Fig. 14.5. Artrită reumatoidă juvenilă, manifestări poliarticulare, cu tumefacţia simetrică a articulaţiilor coatelor, pumnilor, genunchilor, atrofii musculare marcate. Abdomenul este mărit de volum prin hepatosplenomegalie.

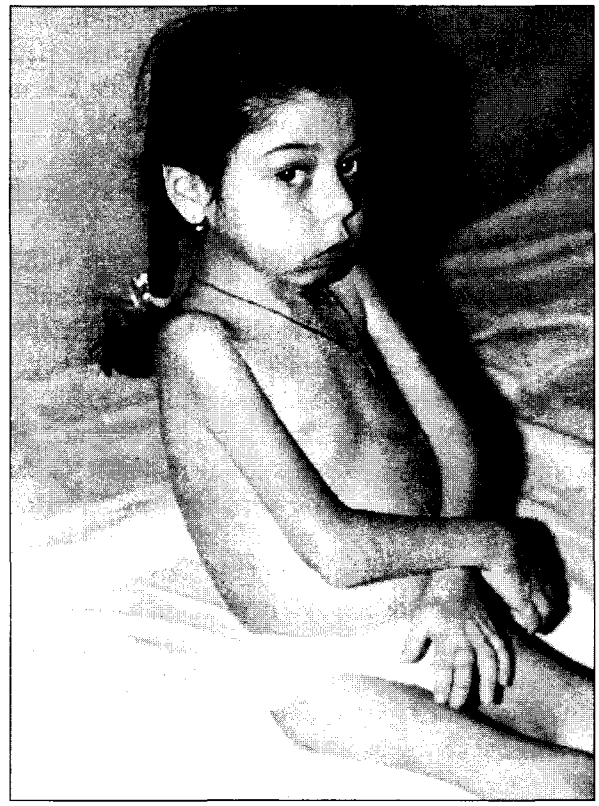


Fig. 14.6. Poziţie tipică a unui caz de artrită reumatoidă juvenilă cu afectare poliarticulară şi interesarea articulaţiilor cervicale, care împiedică rotarea capului şi „pozitivează" semnele de iritaţie meningeală (redoarea cefei).

Fig. 14.7. Artrită reumatoidă juvenilă. Afectarea simetrică a articulaţiilor genunchilor şi gleznelor, atrofii musculare.

Fig. 14.8. Artrită reumatoidă juvenilă. Afectarea simetrică a articulaţiilor radiocarpiene şi a articulaţiilor interfalangiene, cu deformarea degetelor, „în supozitor".

Tabel 14.4. Clasificarea artritei reumatoide juvenile după modalitatea de debut, caractere clinico-biologice şi prognostic (după Cassidy J.T., Petty R.E. 1995, modificat)

Modalitate de debut (primele 6 luni)	Subtip	Caracteristici	Prognostic (funcţional)
Poliarticular (peste 5 articulaţii afectate)	– seropozitiv FR (10%)	sex feminin (9/10) vârstă mare articulaţiile mici eroziuni artrite ireductibile	rezervat
	– seropozitiv ANA (40%)	sex feminin vârstă mică (sub 6 ani) uveită cronică	bun
	– seronegativă (40%) • forme sinoviale (*wet arthritis*) • forme deformante (*dry arthritis*) • spondiloartropatie cu HLA B 27 (10%)		variabil
Pauciarticular (sub 5 articulaţii afectate)	– seropozitiv ANA	sex feminin (9/10) vârstă mică (3-6 ani) uveită cronică (40%)	excelent, exceptând ochii
	– seropozitiv FR	poliartrite eroziuni artrite ireductibile	rezervat
	– HLA B27 pozitiv	sex masculin vârstă mare	bun
	– seronegativ		bun
Sistemic	– seronegativ	ambele sexe vârstă mică (3-5 ani) manifestări extraarticulare febră pseudoseptică manifestările articulare lipsesc la debut	bun
	– poliartrite		rezervat

Al doilea subtip se caracterizează prin seropozitivitate pentru ANA. Ca şi forma clinică precedentă, este caracteristică sexului feminin, dar debutează la vârstă mai mică, eventual sub vârsta de 6 ani şi, ca toate formele clinice care asociază ANA, se complică într-un procent mare de cazuri cu uveită cronică. Prognosticul funcţional articular este bun, dar evoluţia uveitei este variabilă.

Formele seronegative acoperă 40% dintre formele poliarticulare ale ARJ. Se disting formele "umede" (*wet arthritis*) în care domină elementul de artrită şi formele "uscate" (*dry arthritis*) în care predomină redoarea şi deformarea articulară. În categoria formelor seronegative a fost identificat un subgrup, asociat cu prezenţa antigenului de histocompatibilitate HLA B 27, care debutează clinic cu manifestări poliarticulare, dar în timp dezvoltă spondiloartropatie cronică, în special la băieţi.

Forma pauciarticulară se întâlneşte în proporţie asemănătoare cu precedenta (37-40%) şi are câteva particularităţi. Afectarea articulară nu este simetrică şi cuprinde numai articulaţiile mari (1, maxim 4). Semnele generale (febră, *rash*, hepatomegalie) sunt prezente, dar reduse ca intensitate.

Individualitatea acestei forme clinice este dată de prezenţa iridociclitei cronice (întâlnită în 50% dintre cazuri), manifestare oculară cu implicaţii majore. Iridociclita poate avea consecinţe funcţionale severe, mai ales că în unele forme cronice poate evolua asimptomatic, fiind depistată numai la examenul cu lampa cu fantă. Semnele clinice (când sunt prezente), se manifestă ca dureri oculare, fotofobie, scăderea acuităţii vizuale şi hiperemie conjunctivală marcată. De fapt, au loc acumularea de proteine şi creşterea numărului de leucocite în camera anterioară a ochiului; acestea pot

adera de faţa endotelială a corneei, ca nişte precipitate albsidefii. Irisul inflamat este contractat, reacţionează greu la lumină. În fazele ulterioare se produc sinechii între faţa posterioară a irisului şi faţa anterioară a cristalinului, pupilele rămânând neregulate şi rigide. Când sinechiile împiedică circulaţia lichidului intraocular, se poate instala glaucomul. *Cheratopatia în bandă* are la bază depunerea de calciu în zonele cu precipitate de proteine. Aceste depozite sunt situate temporal sau nazal. *Cataracta* este o altă consecinţă a iridociclitei.

Clasificarea actuală a ARJ distinge, în cadrul formei cu debut oligoarticular (pauciarticular), 4 subtipuri, dintre care două seropozitive, cu prezenţa FR şi a ANA, o formă asociată cu HLA B27 şi o formă seronegativă. Ca şi forma clinică precedentă, asocierea cu ANA este întâlnită mai frecvent la fete, debutează înaintea vârstei de 6 ani şi dezvoltă uveită cronică în procent de 40% dintre cazuri. Din punct de vedere al funcţionalităţii articulare prognosticul este excelent, dar iridociclita, care trebuie interpretată ca o manifestare sistemică şi tratată împreună cu medicul pediatru de către oftalmolog, poate determina sechele oculare definitive, cu afectarea severă a acuităţii vizuale. Părinţii trebuie onest informaţi despre posibila evoluţie nefavorabilă a afectării oculare.

Forma clinică care asociază prezenţa FR poate debuta pauciarticular, dar în timp poate evolua după tiparul artritei poliarticulare seropozitive, cu prognostic rezervat privind funcţionalitatea articulară.

În sfârşit, forma care asociază HLA B 27 evoluează în special la băieţi de vârstă mai mare, debutează pauciarticular, dar în timp evoluează spre spondiloartropatie cronică.

Formele pauciarticulare seronegative au prognostic funcţional articular bun.

În practica medicală, aspectele clinice nu sunt atât de tranşante precum sunt prezentate în aceste clasificări iar încadrarea bolnavilor şi formularea prognosticului sunt adesea dificile, ca şi tratamentul acestei boli.

Examene de laborator. Nu există semne de laborator specific modificate în această boală. Investigaţiile nu au un rol deosebit în susţinerea diagnosticului, cât mai ales în aprecierea evoluţiei şi a răspunsului la tratament.

Anemia hipocromă se întâlneşte în toate formele de boală, dar este mai severă în formele sistemice. Leucocitoza (10.000-20.000) cu neutrofilie (până la 90%) se întâlneşte, de asemenea, în formele sistemice în care numărul leucocitelor poate atinge valori pseudoleucemice.

Reactanţii de fază acută sunt constant pozitivi. VSH este semnificativ crescut în formele sistemice. Concordant, cresc fibrinogenul şi proteina C reactivă. Electroforeza proteinelor serice arată hiper-α_2 şi hipergamaglobulinemie. Imunoelectroforeza arată creşterea nivelului de IgM, IgG şi IgA.

Teste serologice. ASLO crescut la 40% dintre bolnavi nu are legătură cu infecţia streptococică şi nu poate fi explicat decât în sensul unei coincidenţe sau a unei creşteri nespecifice a acestor anticorpi. *Factorul reumatoid* se pune în evidenţă prin reacţia de hemaglutinare Waaler-Rose (titru pozitiv 1/16) sau prin reacţia latex, variantă a primei (titru pozitiv 1/40). *Cazurile debutate seronegativ nu se pozitivează ulterior.* FR se întâlneşte în unul dintre tipurile clinice ale formei poliarticulare (100%) – cu prognostic mai nefavorabil – şi într-o formă pauciarticulară. Nu se modifică sub terapia cu cortizon şi nu constituie un test de evolutivitate. Dacă se folosesc alte teste decât aglutinarea, creşte numărul de cazuri cu FR prezent, în rândul celor seronegativi. *Anticorpii antinucleari* (ANA) se identifică prin imunofluorescenţă. Sunt prezenţi la 85% dintre bolnavii cu iridociclită şi mai rar (25%) în formele poliarticulare şi pauciarticulare. Complementul seric este crescut, ca în orice boală inflamatorie (spre deosebire de bolile complexelor imune, în care complementul seric este scăzut).

Lichidul sinovial este uşor tulbure, numărul de leucocite depăşeşte 3.000/mm^3; neutrofilia este de peste 50%. Este caracteristică prezenţa ragocitelor. Uneori, factorul reumatoid este prezent în lichidul sinovial (chiar când în ser este absent); complementul este scăzut în lichidul sinovial.

Biopsia sinovială este considerată de către unii autori ca obligatorie pentru diagnosticul formelor monoarticulare. Alţii nu împărtăşesc ideea necesităţii ei, cu atât mai mult cu cât uneori poate avea consecinţe neplăcute pentru bolnavi. Se constată de obicei o reacţie inflamatorie cronică nespecifică, cu hiperplazia celulelor sinoviale şi infiltrate „în manşon" de limfocite şi plasmocite. Recoltarea prin artroscopie este recent disponibilă şi în ţara noastră.

Examenul radiologic confirmă de obicei un diagnostic clinic deja fundamentat, deoarece se înregistrează puţine semne radiologice pentru a permite diagnosticul precoce.

Diagnostic. Artrita persistentă este o condiţie *„sine qua non"* pentru diagnosticul de artrită reumatoidă. Redăm mai jos criteriile de diagnostic stabilite de Brewer pentru susţinerea diagnosticului de artrită reumatoidă.

1. Poliartrita (2 sau mai multe articulaţii) sau monoartrita, cu durata mai lungă de 3 luni. Tumefacţia articulară trebuie să fie însoţită de 2-3 semne (durere, limitarea mişcărilor şi căldură locală).
2. Poliartrita prezentă timp de mai multe săptămâni (peste 6) însoţită şi de alte semne: *rash*, factor reumatoid, iridociclită, afectarea articulaţiilor cervicale, pericardită, febră intermitentă, durere matinală, anemie, leucocitoză, reactanţi de fază acută.
3. Noduli subcutanaţi în zonele unde tegumentele vin în contact cu suprafeţele osoase.
4. Biopsia sinovială: inflamaţie nespecifică. Se va exclude tuberculoza.
5. Modificări radiologice: tumefacţia ţesuturilor moi periarticulare, osteoporoza juxtaarticulară şi neo-

formare de os. Mai târziu, apar tulburarea creşterii epifizare, eroziuni şi anchiloze.

Evoluţie şi prognostic. Cauzele majore de morbiditate în această boală sunt afectarea articulară cronică (cu deformări şi tulburări funcţionale) şi sechelele iridociclitei. Forma sistemică realizează rareori forme ameninţătoare de viaţă.

Boala evoluează cu exacerbări şi remisiuni, ani de zile, cu artrită minimă şi dizabilitate redusă; mult mai rar, evoluează cu artrită severă, cu distrucţia articulaţiei şi deformări permanente. Doar 26% dintre cazuri au o evoluţie monociclică. Pentru funcţionalitatea articulară, cel mai grav prognostic îl au forma poliarticulară cu FR prezent şi forma cu debut sistemic, care evoluează ulterior cu afectare poliarticulară. Cele mai invalidante sechele sunt consecinţa iridociclitei cronice, care se poate solda cu tulburări ce merg până la pierderea vederii, şi a artritei coxo-femurale. Durata bolii constituie un element major de prognostic. Toate cazurile cu complicaţii se recrutează dintre bolnavii cu evoluţie intermitentă.

Prognosticul bolii este în prezent bun, manifestările sistemice se autolimitează în momentul apariţiei afectării articulare. 75% dintre bolnavi intră în remisiune clinică lungă, fără modificări articulare reziduale, fără deformări sau tulburări funcţionale şi rămân fără semne de boală la vârsta adultă.

5-10% dintre cazuri se complică cu amiloidoză secundară, care devine cauză de deces al acestor bolnavi. Apariţia amiloidozei este direct proporţională cu severitatea şi durata bolii.

Se notează, de asemenea, creşteri scheletale anormale, adiacente articulaţiilor inflamate, care rezultă din gradele variabile de creştere locală accelerată asociată cu închiderea prematură a cartilajelor metafizare.

Întârzierea creşterii, o trăsătură naturală a bolii, ar putea fi accentuată de terapia cortizonică îndelungată.

Tratament. Necunoaşterea etiologiei bolii are consecinţe terapeutice. Nu există tratament etiologic. Se utilizează medicamente antiinflamatoare, dar aprecierea eficacităţii lor este dificilă, din cauza evoluţiei ciclice a bolii. Psihoterapia familiei şi a bolnavului este obligatorie, medicul va explica aparţinătorilor că artrita reumatoidă este o boală cu evoluţie lungă (luni, ani) şi că nu există ameliorări terapeutice spectaculoase.

Datorită acestor inconveniente, atenţia autorilor moderni este îndreptată spre introducerea în terapie a unor antiinflamatoare nesteroidice şi nesalicilice, cu efecte terapeutice superioare aspirinei şi cu toxicitate mai mică.

Medicaţia antiinflamatorie a constituit, decenii de-a rândul, singurul remediu al acestei boli invalidante, care „urâţeşte copilăria". Cel mai vechi antiinflamator cunoscut, *acidul acetilsalicilic* (aspirina), a constituit iniţial medicaţia de bază în ARJ, cu toate avantajele şi dezavantajele cunoscute. Formele moderne de administrare, acum disponibile, cum ar fi aspirina tamponată sau tabletele de aspirină efervescentă, continuă să fie administrate în ARJ, în doză de 50-100 mg/kg/zi, cu efecte antialgice şi antiinflamatorii care au trecut proba timpului. Acţionează prin inhibarea ciclooxigenazei 1, cu scăderea sintezei de prostaglandine. Efectele secundare cele mai cunoscute constau în dureri abdominale, agravarea unor ulcere preexistente şi sângerări digestive, efecte care pot fi combătute eficient cu medicaţie antiacidă sau cu inhibitori ai pompei de protoni (Omeran). Efectul antiinflamator este moderat în comparaţie cu corticoizii, care exercită o acţiune antiinflamatorie foarte puternică.

Antiinflamatoarele nesteroidice şi nesalicilice sunt un grup mai nou de medicamente antiinflamatoare, antialgice şi antipiretice, care tind să ia locul clasicei aspirine în practica clinică. Sunt mai bine tolerate gastric. Inhibarea ciclooxigenazei 2 (COX 2) explică efectul antiinflamator, pe când inhibarea COX 1 este responsabilă de lezarea mucoasei gastrice, caracteristică administrării de aspirină. Nu trebuie uitate, între efectele adverse, reacţiile anafilactice şi aşa numitul astm la aspirină (sindromul bronho-obstructiv indus de aspirină).

Cele mai utilizate AINS în pediatrie sunt cele din grupa acizilor arilalifatici, care cuprinde subgrupa acizilor arilpropionici (ibuprofen) şi arilacetici (diclofenac).

Ibuprofen (Marcofen, Nurofen, Motrin, Brufen) are proprietăţi antiinflamatorii, antialgice şi antipiretice superioare aspirinei. Se găseşte sub formă de tablete, capsule sau supozitoare, iar doza pediatrică este de 10-40 mg/kg/zi, administrată divizat.

Naproxen, derivat policicloaromatic de acid propionic, este şi el un antiinflamator activ. Doza pediatrică recomandată este de 10 mg/kg, administrată de 2 ori pe zi, dar în cură îndelungată poate produce, ca şi celelalte AINS, efete secundare nedorite.

Diclofenac (Voltaren, Rewodina) este un derivat arilaminoacetic deosebit de eficace în tratamentul ARJ, fiind şi el superior aspirinei ca acţiune antiinflamatorie, cu eficacitate asemănătoare indometacinei, care este formal contraindicată sub vârsta de 12 ani.

Piroxicam (Feldene) face parte din grupa oxicamilor şi dispune de proprietăţi antiinflamatorii importante. Este mai puţin utilizat în pediatrie în ţara noastră. Doza zilnică, care se va administra într-o singură priză, variază cu greutatea copilului, fiind de 5 mg/zi la o greutate sub 15 kg, de 10 mg/zi (16-25 kg), de 15 mg/zi (26-45 kg) şi de 20 mg/zi peste această greutate.

Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt folosite de circa 20 de ani în tratamentul ARJ dar, pe lângă faptul că nu au efecte antiinflamatorii foarte eficiente, au şi efecte secundare deloc neglijabile, mai ales în cazul administrării lor îndelungate, aşa cum este necesar pentru supravegherea medicamentoasă a ARJ. Modul de acţiune a AINS este inhibarea prostaglandin-sintetazei, enzimă care catalizează transformarea acidului arahidonic în mediatori lipidici, prostaglandine şi

tromboxani. Convertirea acidului arahidonic în prostanoizi se face prin intermediul a 2 enzime, şi anume ciclooxigenaza 1 (prostaglandin-sintetaza 1) şi ciclooxigenaza 2 (prostaglandin-sintetaza 2). AINS îşi exercită acţiunea antiinflamatoare prin inhibarea neselectivă a ambelor tipuri de enzime, ciclooxigenaza 1 şi ciclooxigenaza 2.

Coxib este un nou grup de medicamente cu acţiune antiinflamatorie, recent intrat în uzul clinic, cu acţiune selectivă de inhibiţie a ciclooxigenazei 2. Expresia ambelor tipuri de enzime este crescută în sinoviala articulară inflamată şi în plăcile de ateroscleroză. S-a demonstrat deja, în studii clinice, că inhibiţia selectivă a ciclooxigenazei 2 este mai bine tolerată de către bolnav şi mai eficace. Ciclooxigenaza 2 (COX2) favorizează fenomenele inflamatorii via sinteza de prostaglandine la nivelul articulaţiilor inflamate. Referitor la efectele adverse, acestea depind de factori de risc preexistenţi, cum ar fi vârsta, antecedentele de ulcer peptic sau de sângerări gastrointestinale anterioare administrării medicamentului. În timp ce AINS administrate un timp îndelungat implică un risc de sângerare a unui ulcer de 5% pe an, acest risc este de numai 0,4% dacă nu există anamneză pozitivă pentru ulcer la pacientul tratat cu inhibitoare de COX2. Pe piaţa autohtonă, reprezentantul acestui grup de medicamente este nimesulide (Aulin), în tablete de 100 mg, care pot fi administrate de 2 ori pe zi la copiii peste vârsta de 12 ani.

Cunoaşterea patogeniei ARJ a condus la crearea unui grup nou de medicamente cu acţiune antiinflamatorie extrem de selectivă, extrem de eficiente dar şi foarte scumpe deocamdată. Este vorba despre anticorpi anti TNFα (Infliximab) şi receptori solubili pentru TNFα (Etanercept), recunoscut fiind rolul central pe care TNFα îl are în patogenia fenomenelor inflamatorii din ARJ. Aceste medicamente pot fi utilizate singure sau în asociere cu metotrexat. Infliximab + metotrexat s-a dovedit o asociaţie sigură şi foarte eficientă, dar impune supravegherea atentă a eventualelor infecţii care ar putea surveni. Doza de metotrexat recomandată în ARJ este de 1 mg/kg/săptămână.

Infliximab este un anticorp monoclonal împotriva TNFα. Este un anticorp din clasa IgG1, obţinut chimeric (sursă murină şi umană), care poate fi administrat singur sau în asociere cu metotrexat, pe o durată de câteva luni, chiar 1 an, cu efecte favorabile în controlul simptomatologiei clinice în ARJ. Doza recomandată este între 3 şi 10 mg/kg/săptămână, administrate în perfuzie, iar pacienţii eligibili trebuie să aibă o formă de boală nonresponsivă la tratamentele clasice, cu droguri de linia I-II. De obicei, aceşti pacienţi au primit deja corticoterapie, continuă să primească o doză de întreţinere şi au experimentat AINS sau chiar metotrexat, fără succes. Rata infecţiilor care necesită intervenţia terapeutică este de 6-8% (infecţii respiratorii superioare, sinuzite). Se reduce remarcabil rata progresiei leziunilor articulare, demonstrată radiologic şi, deci, scade disabilitatea bolnavului. Studii multicentrice efectuate pe adulţi au demonstrat creşterea autoanticorpilor. Mecanismul acestui fenomen nu este clar dar, oricum, nu s-au înregistrat simptome sugestive pentru BAI.

Etanercept este un medicament cu structură dimerică, obţinut prin fuziunea recombinantă a receptorului solubil de TNFα cu porţiunea Fc a IgG1 umană. Este foarte activ în neutralizarea TNFα. Doza recomandată este de 0,4 mg/kg, administrată în injecţii subcutanate, de 2 ori pe săptămână. Se recomandă în cazurile care nu au răspuns acceptabil la terapia cu metotrexat. Există experienţă pediatrică în ARJ şi a fost administrat la copiii cu vârste cuprinse între 4-17 ani. Nivelul seric al receptorilor solubili de TNFα este crescut în toate formele clinice de ARJ. Etanercept a fost obţinut prin inginerie genetică şi se leagă foarte eficient de TNFα, inhibându-i activitatea. Scorul de disabilitate articulară se îmbunătăţeşte la 2 săptămâni de la începerea tratamentului şi, în final, această îmbunătăţire atinge 54%. Administrarea la copil a acestui produs este sigură, deşi s-au semnalat urticarie, reacţii locale la locurile de injecţie, cefalee, dureri abdominale, greţuri. După o durată de administrare de 7 luni se semnalează ameliorări în 30% dintre cazuri. Oricum, atât Infliximab cât şi Etanercept rămân rezervate cazurilor cu forme severe de ARJ, care nu au răspuns la terapia cu metotrexat.

Medicaţia în ARJ se administrează în trei trepte, care sunt în general parcurse de toţi pacienţii. *Drogurile de linia I* controlează 1/3 dintre cazuri şi sunt reprezentate de aspirină, AINS, inclusiv reprezentanţii mai noi, inhibitorii COX2. *Drogurile de linia a II-a* sunt reprezentate de săruri de aur, sulfasalazină, penicilamină (Cuprenil, 10-15 mg/kg). *Drogurile de linia a III-a* sunt rezervate cazurilor care nu răspund la medicaţia precedentă şi sunt reprezentate de corticosteroizi sistemici, inclusiv puls-terapia cu metilprednisolon, şi de metotrexat. Conform experienţei din clinica adultului, spre acest ultim produs se îndreaptă toate preferinţele medicilor, inclusiv în pediatrie. În cazuri selecţionate, cu evoluţie nefavorabilă şi disabilitate marcată, se vor avea în vedere Etanercept şi Infliximab, singure sau în asociere cu metotrexat (Infliximab).

Hormonii corticoizi. Artrita reumatoidă este prima boală în care s-a utilizat tratamentul cu corticoizi (1949). Rezultatele imediate sunt foarte bune, dar corticodependenţa se instalează rapid. Prednisonul (preparatul cel mai folosit) rămâne să fie utilizat numai în formele sistemice (ameninţătoare de viaţă), în insuficienţa cardiacă prin pericardită şi miocardită şi în cazurile de iridociclită necontrolată topic. Dozele nu vor fi mari de la început: unii autori recomandă 2 mg/kg, dar cei mai mulţi recurg la doze moderate (0,5-1 mg/kg). Această doză va fi scăzută curând, dar ritmul scăderii dozelor va fi foarte lent (în unele scheme, se recomandă câte 5 mg la 2-3 săptămâni). Pentru ca această scădere să nu fie însoţită

de suferinţa bolnavului, se recomandă asocierea de aspirină (sau alt antiinflamator nesalicilic sau nesteroidic), atunci când s-a ajuns la jumătate din doza iniţială. Sunt autori care recomandă de la început tratament discontinuu, urmând ca în zilele de pauză bolnavul să primească aspirină. Se va avea permanent în vedere ca durata tratamentului cu prednison să fie cât mai scurtă, atât din cauza pericolului corticodependenţei, cât şi pentru că nu s-a dovedit, în timp, beneficiul curelor lungi de prednison. Se va indica excepţional de rar pentru ameliorarea fenomenelor articulare, pentru că artrita nu se vindecă iar efectele secundare sunt mai grave decât afectarea articulară. „*Pulse-steroid therapy*" cu metilprednisolon 30 mg/kg poate fi necesară în formele sistemice, ameninţătoare de viaţă. De asemenea, se recomandă tratamentul steroid topic al iridociclitei cronice.

Imunosupresivele au fost utilizate în terapia artritei reumatoide pornind de la ideea patogeniei autoimune a bolii. Se urmăreşte reducerea sintezei de anticorpi la nivelul limfocitelor, blocarea multiplicării sau distrugerea celulelor imunologic competente, depolimerizarea autoanticorpilor circulanţi cu moleculă mare (factor reumatoid). Se pare că intervin atât asupra răspunsului imun, cât şi asupra reactivităţii inflamatorii propriu-zise. Efectele secundare, deloc neglijabile (hematologice, cutanate), fac ca imunosupresivele să fie rezervate numai formelor severe sau în cazurile în care prednisonul nu poate fi indicat. Preparatul cel mai utilizat este metotrexatul.

Metotrexat este un antifolic cu proprietăţi citotoxice şi imunosupresive, care se administrează în doză de 1 mg/kg/săptămână. Răspunsul terapeutic este perceput după 3-6 săptămâni de tratament şi creşte în următoarele 3-4 luni, iar eficacitatea se menţine 2 ani sub tratament. Pentru formele clinice rebele, unele scheme terapeutice recomandă asocierea de metotrexat cu Infliximab, asociere care ar conduce la ameliorări mai importante şi mai de durată decât reuşeşte metotrexatul singur.

Sărurile de aur sunt folosite în terapia artritei reumatoide de peste 50 de ani, dar nici azi nu se cunoaşte mecanismul lor de acţiune. Se crede că se acumulează în ţesuturile inflamate, fixându-se în macrofage (mai ales în lizozomi), unde inhibă eliberarea de enzime. Alţi autori cred că se încorporează în moleculele de colagen, făcându-le mai rezistente la enzimele proteolitice. Efectul lor nu poate fi contestat şi, cu toată relativa toxicitate, sunt încă menţinute în arsenalul terapeutic. Se cunosc 3 accidente grave ale crizoterapiei: eritrodermia, nefrita cronică şi aplazia medulară. Indicaţia majoră o constituie formele poliarticulare de ARJ, rezistente la terapia cu aspirină. Se foloseşte aurothiomalatul (Tauredon), în doză iniţială de 2,5-5 mg/săptămână, subcutanat, crescând treptat doza la 0,5-1 mg/kg/săptămână. Răspunsul terapeutic apare tardiv, uneori după 20 de săptămâni. Dacă în acest interval nu s-a obţinut nici un rezultat, se renunţă la crizoterapie. Dacă s-au obţinut rezultate, injecţia se va face o dată la 3-4 săptămâni, continuându-se practic indefinit. De remarcat faptul că toxicitatea sărurilor de aur este la fel de mare la copii ca şi la adulţi, fiecare dintre injecţii putând fi urmată de accidente toxice. Pentru judecarea eficienţei terapeutice sunt necesare minim 6 luni, iar pentru inducerea remisiunii continue sau permanente sunt necesari, probabil, ani de tratament. Apariţia reacţiei nitritoide (vertij, roşeaţa feţei, cefalee şi ameţeli) impune oprirea tratamentului. Dacă este bine tolerat, ritmul de administrare este următorul:

- săptămânal în primele 20 de săptămâni;
- o dată la 2 săptămâni în următoarele 3 luni;
- o dată la 3 săptămâni în următoarele 3 luni;
- o dată la 4 săptămâni în următoarele 4 luni.

Dacă în 6-9 luni nu se remarcă ameliorare, tratamentul va fi oprit. Indicaţii pentru oprirea tratamentului cu săruri de aur constituie şi scăderea numărului de leucocite sub 4.000/mm^3, scăderea cu 50% a numărului absolut de neutrofile, apariţia eozinofiliei, proteinuriei sau hematuriei şi a semnelor mucocutanate (dermatita exfoliativă şi stomatita).

Sulfasalazina (acid 5-amino-salicilic + sulfapiridină) a fost reconsiderată în anul 1984 ca având efect asemănător cu al sărurilor de aur şi al penicilaminei, dar cu efecte toxice mai mici. Se pare că are acţiune antibacteriană, antiinflamatorie şi imunosupresivă. Este clasificată, ca şi sărurile de aur, în grupa drogurilor de a II-a linie, fiind utilizată frecvent şi în tratamentul bolilor inflamatorii cronice ale intestinului.

VASCULITE IMUNE

Definiţie. Termenul de vasculită (angeită necrozantă) a fost rezervat inflamaţiei segmentale a vaselor de sânge, asociată cu necroza fibrinoidă. Definirea sindroamelor vasculare ia în considerare leziunile histologice, calibrul vaselor afectate, frecvenţa interesării diferitelor organe şi absenţa sau prezenţa modificărilor serologice şi hematologice concomitente.

Inflamaţia vaselor mici (capilare, vase pre- şi postcapilare) fără perete muscular duce la apariţia vasculitei Schönlein-Henoch (purpura anafilactică).

Afectarea arterelor mai mari, cu perete muscular, conduce la apariţia sindromului poliarteritei nodoase.

Mult mai rar întâlnită în practica pediatrică este arterita Takayasu, în care inflamaţia este localizată la aortă şi ramurile sale mari. Afectarea vasculară este întâlnită şi în majoritatea bolilor de colagen, cum sunt DMJ, LES şi sclerodermia.

Purpura Schönlein-Henoch

Purpura anafilactică Schönlein-Henoch este cea mai frecventă vasculită imună întâlnită în practica pediatrică.

Etiologia bolii este necunoscută. Se remarcă asocierea (prezenţa concomitentă) de diferite antigene, unele de

natură microbiană (ex. antigenele streptococice). Angina streptococică în antecedentele acestor bolnavi poate fi dovedită (anamnestic sau prin titrul ASLO crescut), dar nu s-a demonstrat că ar exista o legătură directă între aceasta şi producerea bolii. Antigenele virale au fost şi ele implicate, în anamneza acestor bolnavi relatându-se infecţii virale ale căilor aeriene superioare, gripă sau vaccinare antigripală. Au fost incriminate, cu rol declanşator în producerea bolii, unele medicamente, cum sunt penicilinele, sulfamidele, fenitoina, tiazidele şi, de asemenea, unele alergene alimentare sau antigene inoculate prin înţepături de insecte.

Patogenie. Se consideră că vasculita se produce prin hipersensibilizare la antigenele citate. În peretele vascular s-au evidenţiat depozite de imunoglobuline şi complement. Complexele imune cu IgA se depozitează în vasele pielii, la nivelul rinichiului şi în capilarele altor viscere, fiind responsabile de producerea simptomatologiei. Natura lor rămâne însă obscură.

Histopatologie. Purpura Schönlein-Henoch este o angeită de hipersensibilizare, cu afectarea vaselor capilare mici, a arteriolelor şi venulelor de la nivelul dermului. Toate leziunile sunt în acelaşi stadiu de dezvoltare, această uniformitate a leziunilor morfologice fiind în contrast cu marea variabilitate clinică a bolii. Se constată infiltrat inflamator perivascular, cu histiocite şi polimorfonucleare eozinofile. În funcţie de gradul leziunii vasculare, leziunea cutanată variază de la simplă urticarie până la infarct franc. Vasculita din purpura Schönlein-Henoch este suficient de severă ca să permită extravazarea de lichid din vas, cu ieşirea extravasculară a eritrocitelor şi leucocitelor. Extravazarea hematiilor din vas are loc în derm şi în epiderm. Antigenul (sau complexul antigen-anticorp) este fagocitat de către celulele endoteliale ale vasului. După fagocitoză, leucocitele polimorfonucleare atacă celulele endoteliale, producând un trombus vizibil histologic. Prejudiciul endotelial conduce la edem focal şi extravazarea de hematii. Prin tehnici de imunofluorescenţă, s-a demonstrat prezenţa de complexe imune formate din IgA şi complement la nivelul peretelui vascular. Examenul microscopic al rinichiului arată proliferare mezangială, care poate fi focală sau segmentară, iar în 50% dintre cazuri difuză. Microscopia electronică dovedeşte depozite submezangiale şi mezangiale de IgA, IgM, C_3 şi properdină, ca în orice nefropatie mezangială.

Manifestări clinice. Boala este mai frecventă la copii decât la adulţi, având maximum de incidenţă între 2-8 ani, vârsta medie fiind 5 ani şi 1/2. Sexul masculin este mai afectat. Debutul bolii este acut.

Leziunea cutanată este constantă şi foarte polimorfă. În forma tipică de boală apare o erupţie cu caracter urticarian, localizată simetric, metameric, pe părţile declive, la nivelul membrelor inferioare în special (caracter ortostatic), pe fese, scrot şi, mai rar, pe membrele superioare. Iniţial sunt maculo-papule eritematoase, care dispar la digitovitropresiune. Cu timpul, erupţia devine peteşială (niciodată echimotică) şi nu mai dispare la presiune. Palparea tegumentului afectat dă senzaţia de infiltraţie edematoasă a dermului (fig. 14.9., 14.10.). Leziunile purpurice au cursul clinic al echimozelor şi dispar în 2-3 săptămâni, după ce trec prin diferite stadii de evoluţie (şi culoare). Se asociază uneori edem angioneurotic local la nivelul feţei, pe feţele dorsale ale mâinilor şi picioarelor, pe scrot sau perineu în general.

Manifestările articulare se întâlnesc la 2/3 dintre cazuri. Sunt afectate în special articulaţiile mari (genunchi, cot, gleznă) şi, cronologic, artropatia urmează de obicei erupţiei purpurice. Durerile articulare sunt tranzitorii şi nu migratorii. Afectarea articulară este autolimitată, nu lasă sechele şi nu realizează hemoragii intraarticulare.

Manifestările viscerale sunt mai greu decelabile clinic, dar cu mult mai importante pentru evoluţia şi prognosticul bolnavului.

Tulburările gastrointestinale sunt întâlnite la 50% dintre bolnavi şi constau din dureri abdominale, uneori violente, şi sângerare intestinală (melenă, foarte rar hematemeză). Atunci când preced erupţia purpurică, pun importante probleme de diagnostic diferenţial cu abdomenul acut chirurgical, putând ocaziona o laparatomie nenecesară. Cea mai frecventă complicaţie acută a bolii este invaginaţia intestinală, care apare în special la băieţii mai mari, după instalarea purpurei. Clinic, se manifestă prin dureri abdominale violente, vărsături, oprirea tranzitului intestinal şi masă abdominală palpabilă. Peste vârsta de 4 ani, invaginaţia intestinală nu apare dacă nu există o tulburare asociată a peretelui intestinal (hemoragie intramurală). Se consideră că substratul tulburărilor digestive în această boală ar fi reprezentat de o limfadenită mezenterică banală, la care s-ar asocia fenomene vasomotorii, cu hemoragii la nivelul intestinului, ce pot fi reversibile sau nu, mergând până la necroze. Aceste leziuni fundamentale se pot complica cu fenomene de compresiune, stenoză sau invaginaţie ileocecală. Invaginaţia, infarctul sau perforaţia intestinală devin posibile în cursul evoluţiei bolii.

Afectarea renală este întâlnită în 25-90% dintre cazuri şi reprezintă cea mai severă manifestare a bolii. În primele 2 săptămâni de boală se poate exprima foarte variabil, de la hematurie microscopică şi albuminurie minimă, până la sindrom nefritic major, cu reducerea funcţiei renale, azotemie, hipertensiune arterială şi insuficienţă renală acută în 10% dintre cazuri. După depăşirea fenomenelor acute, mulţi copii mai păstrează hematurie microscopică şi proteinurie medie, care se pot agrava cu ocazia unor infecţii acute intercurente. Caracterul clinic iniţial nu poate sugera eventuala evoluţie spre insuficienţă renală cronică, care survine în 5-20% dintre cazuri. Prognosticul leziunii renale este mai sever dacă apare la băieţi de vârstă mai mare, dacă însoţeşte numeroase recăderi cutanate, dacă hematuria macroscopică

Fig. 14.9. Purpură Schönlein-Henoch. Elemente purpurice, simetrice, pe faţa dorsală a gambelor, cu aspect peteşial, care nu dispar la presiune. Câteva elemente au aspect de bule cu conţinut hemoragic.

persistă şi în perioada de vindecare a leziunilor cutanate sau dacă bolnavul a dezvoltat sindrom nefrotic.

Examene de laborator. Nu există nici un test de laborator specific modificat în această boală. Uneori, există un titru ASLO semnificativ crescut. Hemograma poate arăta leucocitoză cu eozinofilie. Reactanţii de fază acută se pozitivează uneori. Se pun în evidenţă semnele de afectare glomerulară (albuminurie, hematurie, cilindrurie, retenţie azotată). Testele de coagulare sunt nemodificate şi numărul de trombocite este normal, în ciuda faptului că aspectul clinic sugerează o diateză hemoragică. Complementul seric este crescut, ceea ce deosebeşte net această vasculită de glomerulonefrita poststreptococică. Unii bolnavi au hiper IgA.

Prognostic. Prognosticul bolii este excelent, în afara afectării renale. Purpura şi artrita sunt autolimitate şi tranzitorii, valurile de erupţie se pot repeta de câteva ori înainte de vindecarea spontană, care are loc de obicei în 4-6 săptămâni (pentru formele medii de boală). Hemoragiile digestive pot fi periculoase pentru viaţa bolnavului,

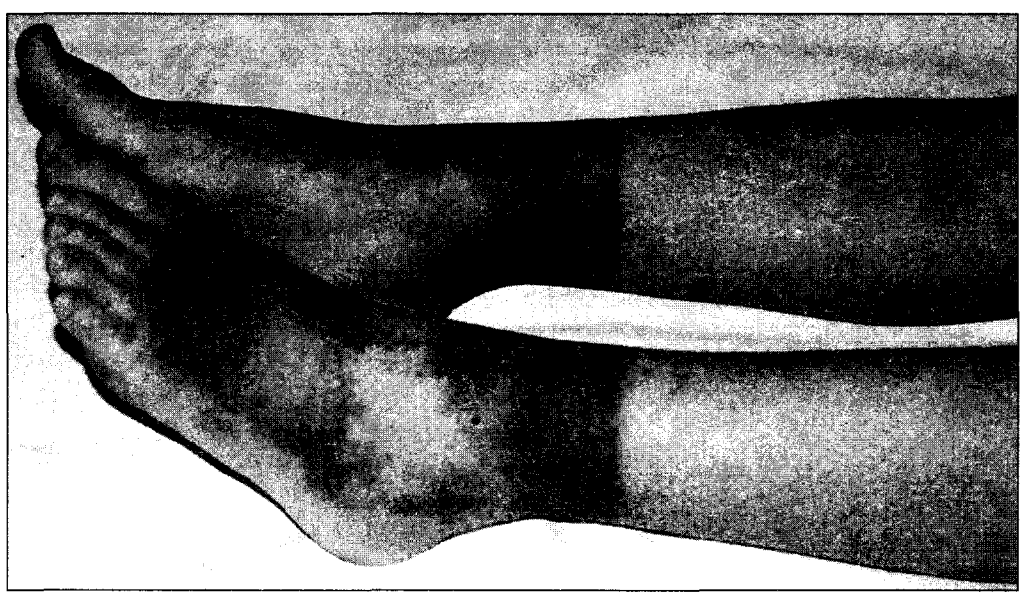


Fig. 14.10. Purpură Schönlein-Henoch. Erupţie peteşială simetrică, periarticulară, „în şosetă", la nivelul membrelor inferioare.

iar invaginaţia intestinală este grevată de o mortalitate mare (40%). Insuficienţa renală cronică constituie o eventualitate posibilă în evoluţia bolii, la 5-20% dintre bolnavii care au avut ani de zile sediment urinar modificat sau proteinurie >1g/24 ore şi sindrom nefrotic. Când tabloul clinic este complet, riscul afectării renale este de 50%. Debutul bolii înainte de vârsta de 6 ani este un element de prognostic bun. Urmărirea funcţiei renale a foştilor bolnavi este obligatorie în anii următori.

Tratament. Nu există terapie specifică în această boală. Eliminarea contactului cu alergenul are rol binefăcător. În cazul în care se bănuieşte intervenţia alergenelor streptococice, se va trata infecţia bacteriană. Aspirina sau alte inflamatoare nesteroidice au fost propuse ca variantă terapeutică pentru amendarea tulburărilor clinice prea zgomotoase.

Steroizii vor fi recomandaţi numai în tratamentul manifestărilor gastrointestinale. Se pare că acestea pot fi prevenite prin utilizarea a 1-2 mg/kg/zi prednison. Boala renală nu poate fi prevenită şi nici tratată prin corticoterapie. Prednisonul nu aduce nici un beneficiu în scurtarea duratei de evoluţie a leziunilor cutanate. Utilizarea medicamentelor imunosupresive (azathioprina, ciclosporina) în tratamentul glomerulonefritei din purpura Schönlein-Henoch este luată în discuţie în cazurile severe.

Deşi afectarea renală din purpura Schönlein-Henoch survine în faza acută a bolii în procente care variază, după diferiţi autori, între 30-90% dintre cazuri, prognosticul pe termen lung este variabil, multe cazuri având o evoluţie favorabilă autolimitată şi probabil puţin influenţată de atitudinea terapeutică din episodul acut. Un subgrup dintre aceşti bolnavi evoluează spre nefropatie cronică şi insuficienţă renală cronică ireversibilă. Persistenţa albuminuriei la peste 1g/24 ore la distanţă de episodul acut pare să anunţe o evoluţie nefavorabilă. Eficacitatea tratamentului în această fază este discutabilă. Bolnavii trebuie încadraţi în sisteme de apreciere a gravităţii clinice, în funcţie de proteinurie, nivelul proteinelor serice, asocierea sau nu a retenţiei azotate. Puncţia biopsie renală pare indispensabilă pentru încadrarea stadiului de evoluţie a bolii. S-au elaborat criterii histopatologice de gravitate, în care prezenţa leziunilor tubulo-interstiţiale sau a semilunelor glomerulare, a fibrozei interstiţiale, precum şi modul de distribuţie a acestor leziuni (focale, difuze, segmentare) permit clasificarea bolnavilor după gravitate şi, deci, după prognostic.

S-a propus o schemă de tratament pe bază de prednison, 1-2 mg/kg/zi, administrat în trei prize zilnice timp de circa 4 săptămâni (2-7 săptămâni), urmat de scăderea la jumătate a dozei de prednison, prin administrare în zile alternative. În asociere s-a administrat azatioprină, 1-4 mg/kg/zi, doză medie de 2 mg/kg/zi. Această terapie combinată a fost administrată o durată lungă de timp (8-75 de săptămâni). Rezultatele încurajatoare obţinute permit afirmaţia că azatioprina constituie tratamentul de elecţie al nefropatiei cronice după purpura Schönlein-Henoch.

Instalarea insuficienţei renale acute în cursul bolii necesită tratament simptomatic, ca în glomerulonefrita acută poststreptococică. Abdomenul acut necesită intervenţie chirurgicală.

Transfuziile devin indicate în cazurile în care s-a pierdut mult sânge prin hemoragie gastrointestinală.

DERMATOMIOZITA JUVENILĂ (DMJ)

Definiţie. Dermatomiozita juvenilă este o boală inflamatorie multisistemică, în care sunt interesaţi cu precădere muşchii (care prezintă o inflamaţie de tip nesupurativ) şi pielea. Boala poate apărea la orice vârstă, dar forma juvenilă se deosebeşte clinic şi anatomopatologic de forma adultului. DMJ este mai puţin frecventă decât purpura Schönlein-Henoch, ARJ, LES şi este mai des întâlnită la fete (0,3-0,5/100.000 copii).

Etiologie. Etiologia bolii este necunoscută. Deşi s-a sugerat intervenţia unor cauze infecţioase (virale sau bacteriene), nu s-a evidenţiat nici un microorganism care să poată fi incriminat. *Patogenia bolii* nu este precizată, dar există date care sugerează intervenţia mecanismelor imune. Imunitatea celulară pare a avea rol în apariţia bolii, existând anomalii în controlul răspunsului imun. Astfel, dermatomiozita a putut fi reprodusă experimental, prin transfer de limfocite sensibilizate. Limfocitele bolnavilor cu dermatomiozită, incubate în muşchi normal, autolog, secretă limfokine toxice pentru celula musculară. Se pare că limfocitele T ale bolnavilor cu dermatomiozită reacţionează la antigenele musculare proprii ca şi cum ar fi străine. Nu se ştie dacă defectul primar este deficienţa în recunoaşterea antigenului muscular ca „propriu" sau dacă acest antigen muscular are o structură similară cu a unui antigen străin, neindentificat.

Imunitatea umorală pare şi ea implicată în apariţia bolii. Unii bolnavi au hipergamaglobulinemie policlonală, 20% au FR şi ANA prezenţi. S-au demonstrat depozite focale de complement, IgG şi IgM în peretele vascular.

Natura antigenului care se combină cu imunoglobulinele pentru a forma complexe imune nu este cunoscută. Unii bolnavi cu dermatomiozită produc anticorpi împotriva mioglobinei purificate din musculatura striată, iar anticorpii consideraţi specifici sunt denumiţi MSA_s (*myositis-specific autoantibodies*).

Evaluarea genetică. Anamneza nu demonstrează existenţa unor cazuri familiale de boală, dar s-a constatat o frecvenţă neobişnuit de crescută a coexistenţei antigenului de histocompatibilitate HLA DQA1-0501. Astfel, la purtătorii acestui antigen, riscul DMJ este de 11,5%, iar într-un grup de bolnavi cu DMJ, incidenţa respectivei alele a fost de 72%, comparativ cu un grup de control, la care incidenţa a fost de numai 21%.

Histopatologie. Afectarea musculară este asociată cu cea vasculară. Vasele prezintă îngroşarea intimei şi infiltrat perivascular cu celule mononucleare. Vasculita

afectează arteriolele, venele şi capilarele din muşchi şi din ţesutul celular subcutanat. Muşchii striaţi îşi pierd structura, prezintă zone de degenerescenţă, cu edem interstiţial şi proliferare de ţesut conjunctiv. Pielea are zone de îngroşare a epidermului şi edem al dermului. Vasculita gastrointestinală este responsabilă de producerea de ulceraţii mucoase şi infarcte tisulare. În perioada cronică, se pot evidenţia depozite de calciu, cu zone de inflamaţie în jur.

Manifestări clinice. Debutul bolii este adesea insidios, dar poate fi şi acut, fulminant. Simptomatologia DMJ este dominată de *afectarea musculară,* exprimată la început prin 3 semne caracteristice, şi anume: mialgie, tumefacţie musculară şi oboseală musculară apărută la eforturi mici. Acestea conduc la deficit motor simetric al musculaturii centurilor (proximal), cu afectarea discretă a musculaturii distale a membrelor (25% dintre cazuri). Copilul nu mai poate merge pe bicicletă, nu mai poate alerga, nu urcă pe scări şi nu-şi poate ridica braţele deasupra capului. Expunerea intempestivă la soare agravează nu numai leziunile cutanate ci şi pe cele musculare.

Poate fi afectat oricare dintre muşchii striaţi ai organismului, dintre care citãm spre exemplificare muşchii extrinseci ai globului ocular (diplopie), muşchii flexori ai cefei, impotenţa funcţională a muşchilor posteriori ai faringelui (disfagie, disfonie), sfincterele (incontinenţe sfincteriene). În evoluţie, mialgia şi deficitul motor sunt înlocuite cu atrofii musculare şi retracţii tendinoase (valoroase pentru diagnostic prin importanţa şi rapiditatea instalării lor).

Afectarea articulară poate fi întâlnită în această boală, dar ea este mai des invocată din cauza simptomelor descrise de bolnav. „Artritele" nu sunt adesea decât imobilizări ale articulaţiilor prin spasmul musculaturii afectate.

Simptomatologia cutanată este cvasiconstantă la copil şi, în mod caracteristic, se agravează după expunerea la soare. Se remarcă apariţia unui eritem violaceu (cu nuanţă „liliachie"), alternând cu zone atrofice de tegument (de nuanţa alabastrului), comparate cu vitiligo. Zonele afectate cu predilecţie sunt suprafeţele descoperite – periorbitar, rădăcina nasului, eminenţa malară, pielea păroasă a capului (apar zone de alopecie). Datorită edemului subcutanat, pielea este îngroşată. Se consideră caracteristic DMJ coloritul roşu-violet al pleoapelor superioare şi *rash*-ul heliotrop. Mucoasele sunt şi ele interesate, mucoasa bucală este subţiată şi atrofică, cu leziuni erozive, uneori plăci de leucoplazie. Semnul Gottron, sub forma unor plăci acoperite cu scaume psoriaziforme, se întâlneşte la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene, interfalangiene, coate. Teliangiectaziile periunghiale sunt considerate caracteristice DMJ. Nu există un paralelism net între severitatea leziunilor cutanate şi a celor musculare.

Şi alte sisteme şi aparate pot fi implicate, dar acestea prezintă adesea numai manifestări subclinice. S-a demonstrat că 78% dintre bolnavi au o scădere semnificativă a capacităţii vitale, cu insuficienţă respiratorie de tip restrictiv, chiar dacă bolnavul nu acuză clinic dispnee sau alte tulburări respiratorii. Se remarcă uneori afectare cardiacă (hipertrofie ventriculară stângă pe ECG), miocardită sau aritmii. Determinarea nivelului seric al activităţii izoenzimei LDH poate fi utilă pentru depistarea afectării cardiace subclinice. Aparatul digestiv poate fi implicat în simptomatologia bolii, caz în care disfagia este unul dintre primele semne prezentate de bolnav (esofagograma care va face parte din protocolul de investigare a bolnavului evidenţiază reflux semnificativ sau reducerea motilităţii). Copiii cu DMJ pot avea o încetinire a absorbţiei intestinale (testul cu D-xiloză pozitiv) sau o absorbţie eratică a prednisonului, ducând la prelungirea timpului de înjumătăţire serică a acestuia. S-au comunicat cazuri de pneumatoză intestinală. Modificările histologice evidenţiate prin biopsie renală (glomerulonefrita membrano-proliferativă) demonstrează că rinichiul este frecvent sediul unor afectări precoce. *Clearance*-ul la creatinină scade adesea sub 70 ml/minut.

Examene de laborator. Inflamaţia cronică a muşchilor este responsabilă de creşterea activităţii unor enzime (TGO, TGP, aldolaza, creatin-fosfokinaza). Urmărirea valorilor lor este importantă în conducerea tratamentului. S-a observat că acestea se normalizează cu 2-3 săptămâni înaintea apariţiei remisiunii clinice. Datorită catabolismului muscular accentuat, creşte nivelul seric şi urinar al creatininei. Dozarea creatininei urinare este un test sensibil al afectării musculare şi foarte valoros în depistarea recăderilor bolii. 20% dintre bolnavi au FR şi ANA prezenţi. Se constată uneori hipergamaglobulinemie policlonală; complementul seric este normal. Nu există nici un test imunologic specific care să permită susţinerea diagnosticului.

Electromiograma (EMG) are traseu patologic la 90% dintre bolnavi, dar nu s-a stabilit nici o corelaţie între gradul disfuncţiei musculare şi aspectul traseului. EMG este de tip „miopatic", cu potenţiale fibrilare, potenţiale polifazice, frecvenţă mare şi amplitudine mică. Există şi trasee pseudomiopatice – cu potenţiale de acţiune în salve repetitive, cu frecvenţă înaltă.

Biopsia musculară nu mai este considerată indispensabilă pentru diagnostic, având valoare doar în 50-80% dintre cazuri.

Diagnostic. În 1975, Bohan şi Peter recomandă următoarele 5 criterii pentru susţinerea diagnosticului:

1. Slăbiciune (hipotonie) simetrică a musculaturii centurilor şi membrelor, a flexorilor anterior ai gâtului, cu sau fără disfagie sau interesarea muşchilor respiratori.
2. Biopsie musculară care evidenţiază miozita sau necroze musculare, infiltrat inflamator perivascular.
3. Creşterea activităţii serice a enzimelor muşchilor scheletici.

4. EMG caracterizată prin triada: aspect polifazic scurt al unităţii motorii, fibrilaţii musculare, unde ascuţite pozitive.
5. Modificări dermatologice caracterizate prin: *rash* heliotrop (edeme periorbitale, coloraţie violacee) şi semnul Gottron (dermatita descuamativă, eritematoasă, pe dosul mânilor şi în special metacarpofalangian).

Diagnosticul bolii este sigur în prezenţa a 3-4 criterii pozitive, este probabil când sunt întrunite 3 criterii şi posibil când se asociază numai două dintre criteriile amintite.

Evoluţie şi prognostic. Istoria naturală a DMJ este extrem de variabilă. Nu există corelaţie între severitatea debutului, sexul, vârsta şi evoluţia bolii. Prognosticul nu pare a fi legat de prezenţa antigenului HLA. Exacerbările şi remisiunile spontane sunt obişnuite în această boală, ceea ce face dificilă compararea diferitelor scheme terapeutice.

Se contează pe vindecarea (cu tratament adecvat) a 50% dintre cazuri. Mortalitatea cazurilor netratate se ridică la 40%. Moartea se produce prin ulceraţii gastrointestinale, soldate cu hemoragii sau perforaţii; de asemenea, poate fi consecinţa miocarditei, aritmiilor sau a insuficienţei respiratorii.

Prognosticul DMJ este mai bun decât la vârsta adultă. Elemente de prognostic nefavorabil sunt considerate situaţiile în care se asociază şi alte boli de colagen, începerea tardivă a tratamentului şi administrarea unor doze prea mici de prednison. Ameliorarea pe care sperăm să o obţinem în urma tratamentului este maximă în primii 3 ani. Cei care supravieţuiesc primelor 12 luni au o evoluţie clinică lungă.

În 50% dintre cazurile cu evoluţie mai lungă de 2 ani, se constată apariţia calcinozei interstiţiale, la nivelul muşchilor şi ţesutului celular subcutanat. Aceste calcificări heterotopice (eratice) au caracter reparator şi nu sunt în legătură cu tulburarea metabolismului fosfocalcic, care nu este afectat în DMJ. Se impune, în aceste cazuri, diagnosticul diferenţial cu miozita osifiantă. Clinic, se caracterizează prin apariţia unor nodozităţi de diferite mărimi, însoţite de reacţie inflamatorie locală, pentru ca în final să determine limitarea mişcărilor în articulaţie (fig. 14.11. A şi B).

Radiologic, calcificările apar sub forma unor opacităţi dispuse neregulat în masa musculară (fig. 14.12.). Aceste depozite de calciu se pot ulcera spontan, soldându-se cu cicatrici. S-a adus în discuţie şi posibilitatea ca aceste calcificări să fie o consecinţă a terapiei steroidice îndelungate.

Regresia lor (astfel decât spontană sau chirugicală) este discutabilă, rezultatele tratamentului cu EDTA fiind nesatisfăcătoare. Calcinoza din DMJ este un semn de evoluţie a bolii şi nu unul de gravitate.

Se acceptă existenţa unor forme clinice „de trecere" între sclerodermie şi miozită, diagnosticate ca scleromiozită, şi evoluţia spre lipodistrofie a unor cazuri de DMJ tratate îndelungat cu prednison.

Tratament. Introducerea corticoterapiei a însemnat un mare progres în această afecţiune. Tratamentul cu doze mari de prednison (1-2 mg/kg/zi sau 60 mg/m^2/zi) suprimă inflamaţia musculară, rezultatele clinice fiind previzibile la 1-2 săptămâni (scăderea durerii şi slăbiciunii musculare). În momentul obţinerii acestor rezultate, se poate încerca o tentativă de scădere treptată a dozei iniţiale de prednison, ocazie cu care este posibilă apariţia *rebound*-ului, cu deteriorarea funcţiei musculare şi creşterea nivelului seric al enzimelor. Dozarea creatininei urinare este cel mai sensibil test folosit pentru a indica eventuala recădere la reducerea corticoterapiei. Scăderea dozei de prednison se va face treptat şi prin tatonare, urmărind identificarea celei mai mici doze (5-15 mg/zi)

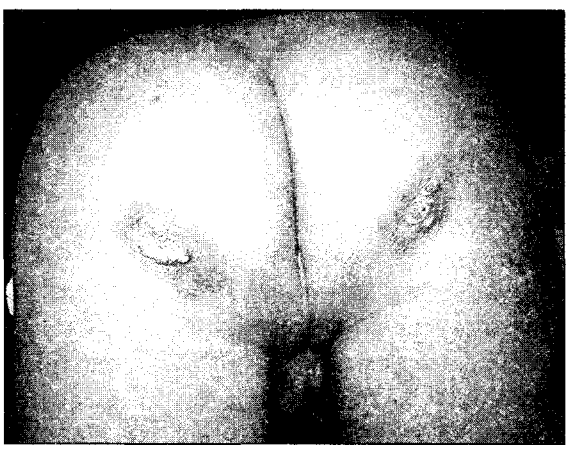


Fig. 14.11. A. Dermatomiozită juvenilă. Calcificări simetrice la nivelul muşchilor fesieri, la locurile de presiune. Calcificările au tendinţa să se evacueze spontan şi au realizat o reacţie inflamatorie în jur.

Fig. 14.11. B. Acelaşi caz, după 6 luni de tratament cu corticoizi sistemici şi Dilzem. Se remarcă retrocedarea parţială a leziunilor, cu scăderea reacţiei inflamatorii din jur. Depozitele de calciu par a se fi diminuat la palpare şi nu mai au tendinţa la evacuare spontană.

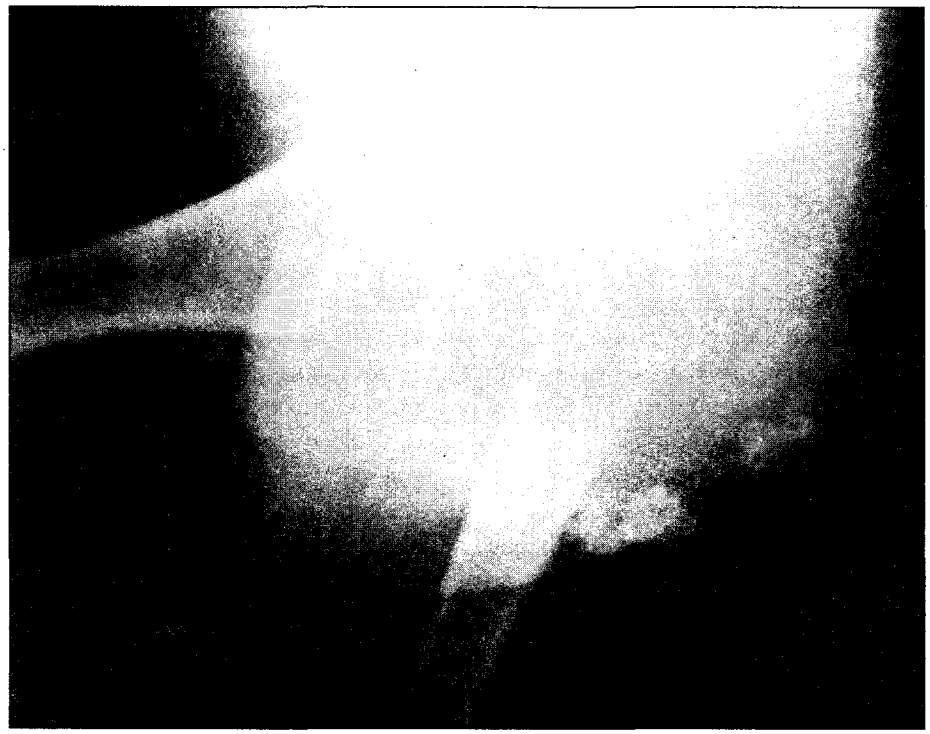


Fig. 14.12. Aspectul radiologic al calcinozei fesiere (acelaşi caz ca în figurile precedente). De notat osteoporoza importantă.

care să asigure remisiunea şi care să poată fi administrată timp îndelungat (1-2 ani).

Ca şi în alte cazuri de BAI, în formele refractare la tratament ale DMJ s-au recomandat cure de puls-terapie cu metilprednisolon i.v., 30 mg/kg/zi, 3 zile succesiv, care s-au dovedit de folos în cazurile dificil de tratat. Au fost semnalate rezultate favorabile după adminstrarea de imunoglobuline i.v. în doze mari, în cazurile de DMJ corticorezistente, contându-se pe efectele antiinflamatorii ale acestui produs, prin modularea producţiei de citokine proinflamatorii. Mecanismul de acţiune a fost recent descris în literatură şi se dovedeşte a fi extrem de sofisticat, dar IGIV sunt tot mai frecvent recomandate în cazurile de impas terapeutic al bolilor inflamatorii autoimune.

Calcinoza este unul dintre efectele devastatoare ale DMJ. Se asociază adesea cu osteoporoza indusă de tratamentul îndelungat cu prednison. Tratamentul susţinut cu Dilzem (18-24 luni) conduce la sistarea dezvoltării calcinozei şi chiar la regresia depozitelor de calciu tisular. Uneori, singura măsură eficientă este excizia chirurgicală.

Leziunile musculare pot răspunde favorabil la terapia cu prednison, în schimb leziunile cutanate pot domina tabloul clinic ulterior. MTX în doză de 15-55 mg/săptămână (0,5-1 mg/kg/săptămână) poate avea efecte favorabile în leziunile cutanate. Imunoglobulinele administrate lunar i.v. au fost raportată a avea, de asemenea, efecte favorabile în ameliorarea leziunilor cutanate din DMJ.

Fizioterapia este un adjuvant necesar, împiedicând instalarea contracturilor musculare definitive. În faza acută, când domină durerile musculare, se recomandă mişcările pasive. Repausul la pat nu este necesar, el favorizând atrofia musculară.

SCLERODERMIA

Sclerodermia denumeşte un grup de boli având drept principală caracteristică afectarea cutanată cu îngroşări ale tegumentului şi pierderea elasticităţii, printr-un proces excesiv de fibroză.

Există o *formă localizată de sclerodermie,* mai frecventă la copil şi o *formă sistemică*, care era încadrată în pediatria clasică sub numele de CREST (Calcinoză, Sindrom Raynaud, Dismotilitate esofagiană, Sclerodactilie, Teleangiectazii). Se consideră că sclerodermia care debutează în copilărie este exclusiv sau aproape exclusiv localizată, formele sistemice fiind rare.

Formele localizate domină patologia pediatrică (10:1) în comparaţie cu formele sistemice. Se prezintă, la rândul lor, sub 3 forme: lineară, morfeică sau morfee generalizată. Rareori, boala debutează ca o formă localizată şi ulterior evoluează sub formă sistemică.

Patogenie. Elementele patogenice şi histopatologice centrale ale acestei afecţiuni sunt reprezentate de afectarea vasculară, anomalii imunologice proprii BAI şi depunere excesivă de colagen la nivelul tegumentelor. Ca în toate bolile în care domină procesele de fibroză, s-a demonstrat concentraţia excesivă de TGFβ (*transforming growth factor*), reputat a stimula producţia de colagen atât *in vivo* cât şi *in vitro* (studii experimentale). TGFβ stimulează şi

sinteza de CTGF (*connective tissue growth factor*), peptid cu rol demonstrat în procesul de fibroză cutanată.

Clinica. S-a speculat ideea că declanşarea sclerodermiei pare a fi precedată de un traumatism sau de infecţia cu *Borrelia burgdorferi*.

Forma localizată se caracterizează prin leziuni cutanate sau subcutanate localizate. Leziunile cutanate lineare sunt cele mai comune şi au fost descrise clasic ca „lovituri de sabie". Pe un traseu linear sunt afectate atât tegumentul cât şi ţesutul celular subcutanat, care se atrofiază, astfel încât pielea pare aderentă de os! Forma lineară localizată la nivelul extremităţii cefalice poate asocia ocazional şi convulsii, iar dacă „linia" traversează regiunea oculară, se dezvoltă uveită (fig. 14.13., 14.14.).

Forma sistemică poate debuta cu artralgii şi artrite (40% dintre cazuri), îngreunând diagnosticul în fazele iniţiale ale bolii (tabelul 14.5.). În final, tabloul clinic se completează cu elementele caracteristice pentru CREST (teleangiectazii, sclerodactilie, calcificări subcutanate, fenomen Raynaud şi dismotilitate esofagiană). Se admit şi forme mixte de sclerodermatomiozită, greu de distins, calcinoza subcutanată/musculară fiind markerul incontestabil al dermatomiozitei cu evoluţie la vârsta pediatrică, cu mult mai frecvent decât în formele caracteristice adultului (fig. 14.15. – A şi B, 14.16.). Dismotilitatea poate fi identificată şi în formele localizate de sclerodermie, dar în aceste cazuri ea nu este percepută clinic de către pacient. Alterarea motilităţii esofagiene face parte din tabloul clinic descris în sclerodermia sistemică a adultului.

Examene paraclinice. Anomaliile umorale sunt frecvent observate. Hipergamaglobulinemia este comună, FR se întâlneşte în procent de 20-40%, iar ANA sunt întâlniţi în 20-80% dintre cazuri. Pentru sclerodermia localizată sunt consideraţi tipici anticorpii antitopoizomerază şi anticorpii anticentromer. Anticorpii antimitocondriali, cu specificitate pentru dehidrogenaza mitocondrială, ca şi anticorpii anti hsp (*heat shock proteine*) sunt şi ei mai frecvent întâlniţi în forma localizată a sclerodermiei. Creşterea numărului de receptori solubili de IL2 reflectă activarea imună şi stadiul activ de boală. Cresc, de asemenea, markerii de suprafaţă CD4, CD8, CD23 şi nivelul citokinelor IL2, IL6 şi IL8.

Tratamentul formei localizate a sclerodermiei este controversat, majoritatea autorilor acceptând să nu recurgă la tratamente agresive într-o formă clinică cu prognostic bun pe termen lung. Oportunitatea tratamentului se discută în cazurile în care forma lineară interesează articulaţiile şi se poate asocia în timp cu contractură permanentă sau în formele localizate de la nivelul feţei, care pot genera patologie psihologică datorită consecinţelor cosmetice dezastruoase. Au fost încercate toate tipurile de medicaţie sistemică în sclerodermie, de la corticosteroizi până la penicilamină, calcitriol, ciclosporină, raze ultraviolete.

Fig. 14.13. Sclerodermie, forma localizată. Leziune lineară, situată în regiunea superioară a coapsei, medial, asimetric, cu aspect de „lovitură de sabie".

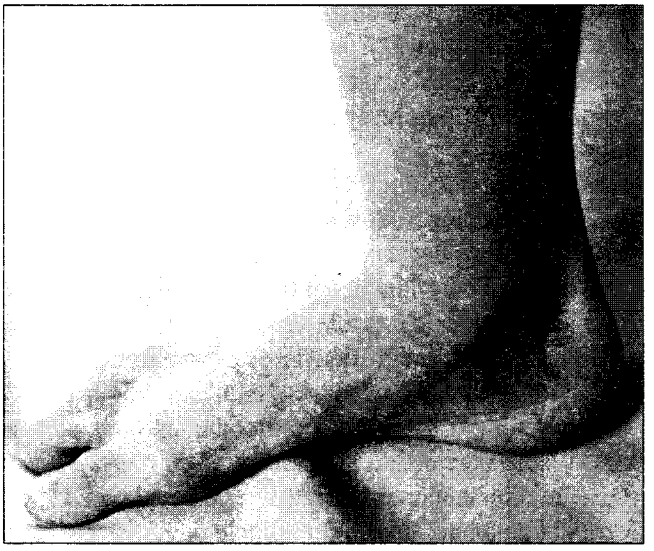


Fig. 14.14. Sclerodermie, formă localizată. Leziune localizată, cu aspect de atrofie a tegumentelor, care par că sunt „lipite de os". Leziunea este tot lineară şi poate fi comparată cu o „lovitură de sabie".

Tabel 14.5. Diagnosticul diferenţial al bolilor de colagen (după E. L. Dubois, modificat)

	LES	Artrita reumatoidă	Dermatomiozita	Periarterita nodoasă	Sclerodermia
Incidenţa/sex	90%-feminin	75%-feminin	66%-feminin	40%-feminin	66%-feminin
Vârsta	10-50 ani	1-40 ani	10-50 ani	orice vârstă	orice vârstă
Istoric familial	peste 50% au AR sau LES	adesea	nu	nu	nu
Durata bolii	6 luni–4 ani (netratată)	luni, ani	4 luni-6 ani	variabil	6-8 luni
Primele manifestări	artrita	artrita	mialgie, modificări cutanate	astm, polinevrită, dureri abdominiale, febră	mialgie, modificări tegumentare
Manifestări cardiace	32%	65% la autopsie	rar	ocazional	nu
Manifestări cutanate	prezente, „eritem în fluture"	noduli subcutanaţi	edem periorbital hiperpigmentaţie	noduli cutanaţi şi subcutanaţi; ulceraţii	edem al cefei
Manifestări oculare	irită, hemoragii retiniene, exsudat	uveita anterioară şi posterioară	nu	foarte rar hemoragii retiniene	nu
Pericardită	30%	rar	nu	nu	nu
Hepatomegalie	adesea	rar	nu	20%	nu
Mialgie	48%	frecvent	marcată, constantă	comun	nu
Modificări nervoase	convulsii, schimbarea personalităţii	nu are	nu	25%	nu
Număr leucocite	leucopenie 43%	leucocitoză în faza acută	normal	leucocitoză, eozinofilie	normal
Anemie	hemolitică	normocitară	nu	50%	nu
Hiperglobulinemie	constant	frecvent	nu	ocazional	nu
Celule lupice	78-80%	9%	nu	nu	nu
Anticorpi antinucleari	90%	25%	rar	nu	nu
Biopsie	sugestivă	sinovială sugestivă	sugestivă	sugestivă	sugestivă

Metotrexatul (MTX) are cei mai mulţi adepţi, având relativ puţine efecte adverse şi acţionând prin reducerea nivelului receptorilor solubili pentru IL2, precum şi a nivelului citokinelor circulante IL2, IL6 şi IL8. Timpul de acţiune a metotrexatului în bolile inflamatorii cronice este de câteva săptămâni. Dacă se doreşte o acţiune mai rapidă, se poate începe cu corticosteroizi (prednison 0,5-1 mg/kg/zi). Combinaţia dintre corticoterapie şi metotrexat 0,5-1 mg/kg/săptămână conduce la ameliorări în decurs de 2-13 luni. MTX pare să acţioneze pe inflamaţia cronică şi pe componenta fibrotică. Tratamentul trebuie să fie prelungit, cu continuarea MTX timp de un an după ce nu mai există dovezi de activitate a bolii. S-a constatat că, o dată cu creşterea în dimensiuni a copilului, cresc şi leziunile cutanate din formele localizate şi este foarte greu de apreciat dacă aceasta constituie progresia bolii sau numai rezultatul unui proces normal de creştere.

Dacă leziunile cutanate par extrem de active, se poate recomanda, pentru 3 zile, puls-terapie cu metilprednisolon 30 mg/kg/zi, lunar, timp de 3 luni succesiv. S-au mai

Fig. 14.15. A. Sclerodermie cu manifestări sistemice. Sclerodactilie, cu imaginea mâinii, văzută dorsal.

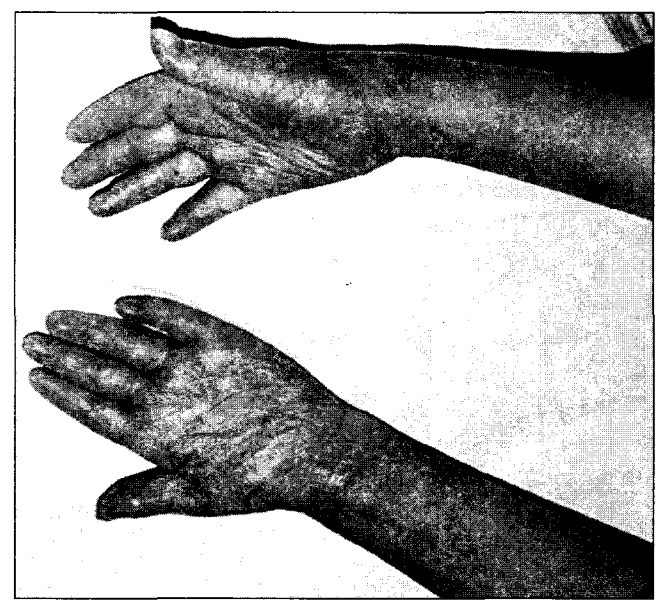


Fig. 14.15. B. Sclerodactilie, faţa volară a mâinilor. Acelaşi caz ca în imaginea precedentă.

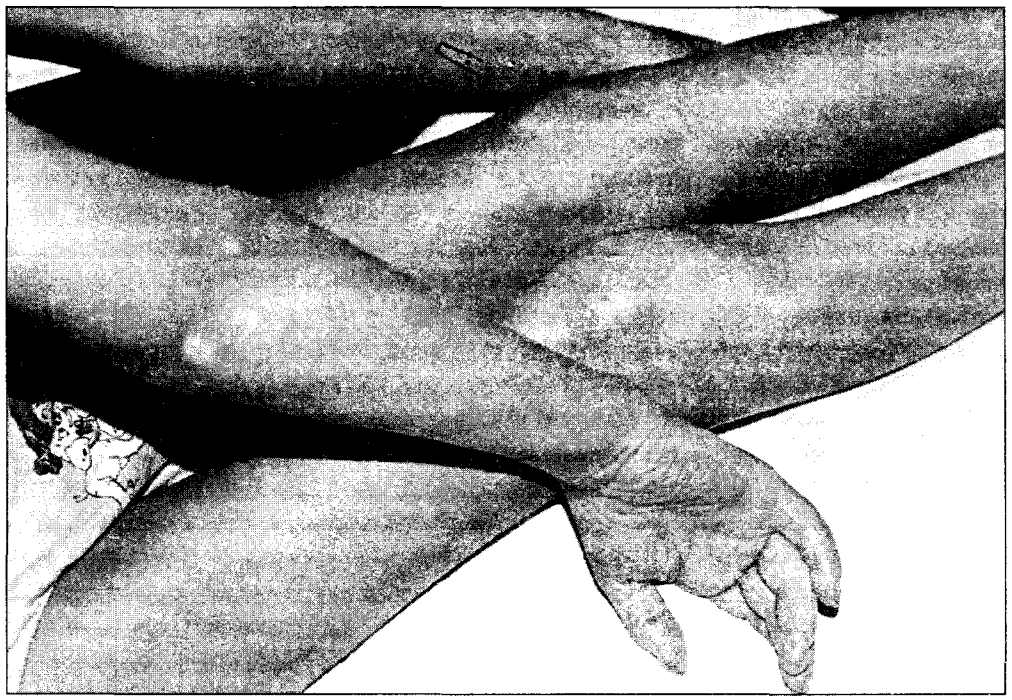


Fig. 14.16. Sclerodermie cu manifestări sistemice. Leziuni cutanate cu aspect hiperkeratozic, cu pierderea elasticităţii tegumentelor în zone delimitate, situate la nivelul genunchilor şi coatelor. Bolnavul a fost suspectat iniţial de psoriazis.

încercat calcipotriol (Daivonec), fotochimioterapie cu psoralen şi raze ultraviolete (care par să stimuleze sinteza de colagenaze, favorizând distrugerea de colagen). Entuziasmul a mai scăzut de când au apărut date referitoare la dezvoltarea de melanoame la pacienţii cu psoriazis trataţi cu psoralen şi raze ultraviolete. Diltiazemul pare a avea efecte benefice în prevenirea şi stoparea evoluţiei calcinozei în cazurile care o asociază.

ELEMENTE DE NEUROLOGIE

METODE DE EXPLORARE PARACLINICĂ A SISTEMULUI NERVOS CENTRAL (SNC)

În nici un alt domeniu al pediatriei, investigaţia modernă nu a schimbat atât de dramatic posibilităţile de diagnostic ca în domeniul patologiei SNC. Posibilităţi nebănuite în urmă cu două decenii au intrat în practica medicală zilnică, încât avem la îndemână metode de diagnostic exacte, neinvazive (care necesită însă aparatură sofisticată şi extrem de scumpă), care nu supun bolnavul nici unui risc de procedură constatat în tehnicile clasice.

Considerăm că nu trebuie să insistăm asupra indicaţiilor şi valorii analizei LCR-ului (obţinut prin puncţie lombară, puncţie suboccipitală sau puncţie ventriculară) şi nici asupra informaţiilor pe care le putem obţine prin efectuarea examenului fundului de ochi.

Electroencefalografia (EEG) este o metodă foarte valoroasă de explorare a sistemului nervos, în special în epilepsie. Obţinerea unui traseu fără artefacte este extrem de dificilă la copilul mic. Dacă pentru copilul mare, cooperant, EEG se poate obţine în stare de veghe şi se pot utiliza chiar tehnici de „activare" (hipersalivaţie, stimulare luminoasă intermitentă cu stroboscop) care să crească eventual incidenţa unor anomalii EEG „subtile", pentru copilul mic perioada ideală de înregistrare este somnul fiziologic. Descărcările de „vârfuri" apar, cel mai frecvent, în perioada de adormire sau în cea de somn superficial. În practică se utilizează destul de mult somnul indus medicamentos, cel mai obişnuit cu soluţie de cloralhidrat 1-2%, deşi se ştie că anomaliile ce indică întârziere în maturaţie sau chiar procesele patologice acute pot fi recunoscute doar în stare de veghe. Alături de artefactele de mişcare care „parazitează" adesea traseele EEG înregistrate la copil, acestea devin dificil de interpretat din cauza tulburărilor legate de maturaţia SNC. Nou-născutul are în general activitate hipovoltată, ritmul alfa apare evident după vârsta de 8 ani, iar activităţile paroxistice tip vârfuri sau vârfuri/undă se întâlnesc în epilepsie. Intercritic, EEG poate fi normală sau profund dezorganizată, cum se întâmplă în spasmele infantile (succesiune neîntreruptă de unde lente şi vârfuri de foarte mare amplitudine, fără nici o sincronie). Înregistrarea video-EEG aduce date extrem de valoroase pentru încadrarea unor cazuri de epilepsie şi mai ales pentru alegerea unei atitudini terapeutice.

Pneumoencefalografia gazoasă sau ventriculografia sunt investigaţii de domeniu istoric, însoţite de morbiditate legată de tehnică (invazivă) şi care au fost părăsite, datorită riscurilor la care supun bolnavul şi din cauza sărăciei de date pe care le oferă. Principiul practicării lor avea la bază ideea că anomaliile creierului pot fi detectate prin efectul acestora asupra formei ventriculilor cerebrali sau a vaselor intracerebrale.

Oricare dintre metodele de explorare pe care le vom trece în revistă mai departe pot fi efectuate la orice vârstă, începând cu perioada de nou-născut, şi nu comportă nici un fel de risc pentru bolnav.

Radiografia craniană standard poate aduce informaţii referitoare la forma şi mărimea capului, starea fontanelelor şi suturilor, dehiscente în hipertensiunea intracraniană (HIC), impresiuni digitale (HIC), traiecte de fractură (posttraumatic), modificări ale regiunii şelare (dacă se suspectează tumori hipofizare). Calcificările intracraniene pot fi vizibile pe radiografia craniană standard şi o enumerare neexhaustivă a cauzelor de calcificări intracraniene la sugari şi copil cuprinde următoarele: bolile din grupul TORCH (toxoplasmoză, virus citomegalic, herpes, rubeolă), tuberculoza (inclusiv tuberculom calcificat), parazitoze cerebrale (cisticercoza, echinococoza, trichineloza), facomatoze (scleroza tuberoasă Bourneville, boala Struge-Weber), anevrisme, tumori cerebrale (inclusiv craniofaringiom sau papilom al plexului coroid). Calcificările intracraniene sunt foarte bine vizibile şi pe secţiunile efectuate prin computer tomografie (CT).

Ultrasonografia (ecografia transfontanelară) (fig. 15.1.) se poate practica numai la sugar sau atâta timp cât fontanela anterioară rămâne deschisă. Se utilizează fontanela anterioară ca o „fereastră" deschisă spre creier şi, folosind un transductor adecvat (3,5-5 MHz), se pot investiga anomalii ale liniei mediane şi ale ventriculilor. Poate fi utilă în diagnosticul hemoragiei intraventriculare la nou-născut şi sugar, precum şi pentru diagnosticul şi aprecierea evoluţiei hidrocefaliei. Este utilă şi pentru calcificări intracraniene şi tumori.

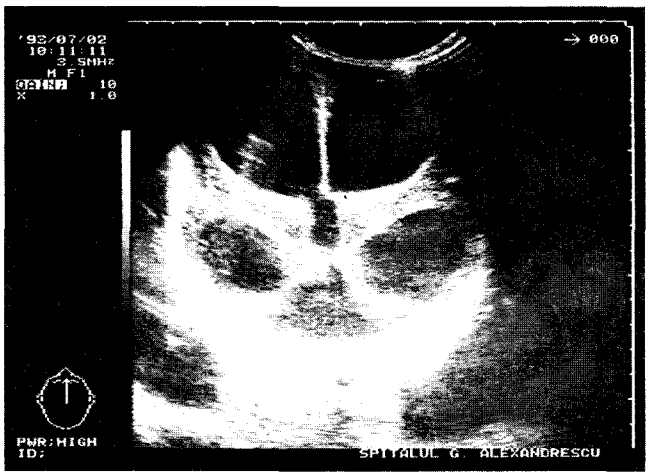


Fig. 15.1. Ecografie transfontanelară (secţiune transversală). Hidrocefalie gigantă. Ventriculi cerebrali laterali şi ventricul III cu dilatare imensă, importantă atrofie corticală.

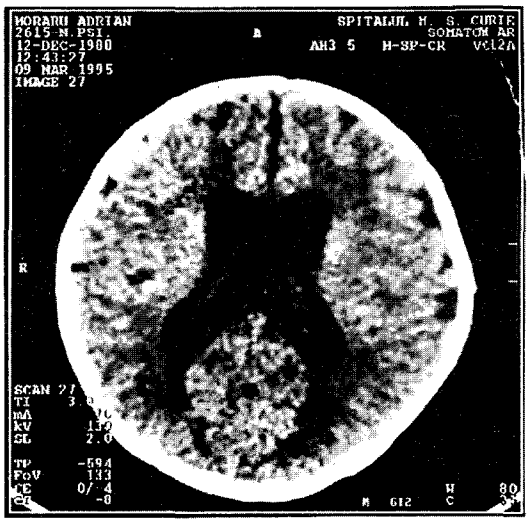


Fig. 15.2. CT cerebral la sugar. Aspect sugestiv pentru tulburare de migraţie neuronală.

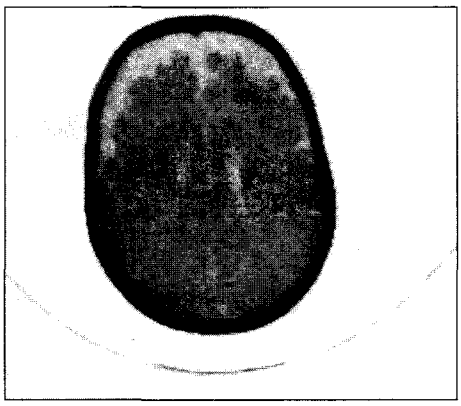


Fig. 15.3. CT cerebral. Hematom subdural frontoparietal la un sugar în vârstă de 5 luni, cu sindrom febril prelungit şi crize de agitaţie nocturnă. Evoluţie favorabilă după puncţii evacuatorii succesive în serviciul de neurochirurgie.

Fig. 15.4. CT cerebral. Chist porencefalic gigant la nivelul emisferei cerebrale drepte la o fetiţă în vârstă de 1 an şi 3 luni, cu hemiplegie spastică stângă.

Tomografia cerebrală computerizată (CT) este cea mai folosită dintre metodele imagistice (după ecografie). Poate fi utilizată la orice vârstă, cu condiţia sedării sugarului. Datele pe care le oferă au valoare incomparabil superioară faţă de oricare dintre metodele anterior citate. Secţiunile prin extremitatea cefalică se fac utilizând raze X, iar prelucrarea imaginii este realizată de computer. Secţiunile sunt paralele, începând cu gaura occipitală şi ajungându-se la vertex. Imaginile obţinute permit localizarea leziunilor, identificarea raporturilor cu celelalte structuri, inclusiv cu sistemul ventricular. Se evidenţiază în alb osul (ca cea mai densă structură) şi în negru LCR (densitate comparabilă cu a apei). Diferitele structuri cerebrale apar distincte în tonuri de gri. Imaginile devin mai precise dacă se adaugă şi substanţă de contrast, pentru vizualizarea vaselor sau a unor tumori. Hidrocefalia poate fi apreciată după suprafaţa ventriculilor. Porencefalia este mai frecventă decât se estima, ca leziune care condiţionează apariţia spasmelor infantile. Sufuziunea subdurală sau extradurală sunt perfect vizualizate, ca şi abcesele cerebrale, calcificările intracraniene, zonele de edem cerebral sau de glioză cerebrală, hemoragiile intraparenchimatoase sau zonele de infarct cerebral.

CT este de neînlocuit în diagnosticul tumorilor cerebrale, cărora, după localizare şi densitate, precum şi după capacitatea de captare a substanţei de contrast, le poate fi eventual sugerată şi apartenenţa histologică.

Figurile 15.2.–15.7. prezintă câteva tomografii cerebrale în boli neurologice la sugar şi copil.

MRI (magnetic resonance imaging) nu utilizează raze X pentru vizualizarea structurilor, ci principiul metodei constă din obţinerea de imagini prin „alinierea" atomilor de H, atunci când bolnavul este plasat într-un câmp magnetic de mare putere. Structurile anatomice sunt perfect vizualizate şi identificate, indiferent de densitate. MRI permite o perfectă discriminare între substanţa albă

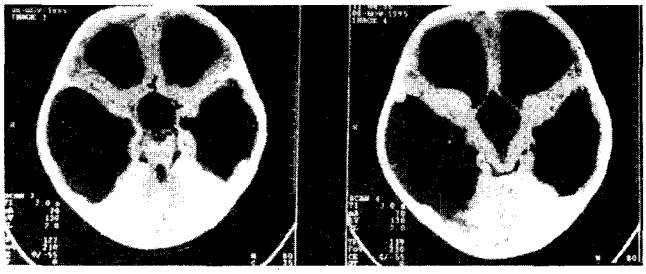


Fig. 15.5. CT cerebral. Hidrocefalie întinsă. Rest de substanţă cerebrală în regiunea occipitală.

şi cea cenuşie a creierului. Toate malformaţiile cerebrale şi anomaliile vasculare (anevrisme), precum şi bolile cu afectarea mielinizării pot fi perfect obiectivate. Rezoluţia imaginilor este superioară celor obţinute prin CT, dar nu se cunosc efectele pe termen lung ale acestui câmp magnetic de mare putere. MRI este considerată o metodă de elecţie pentru investigarea SNC.

Metoda potenţialelor evocate studiază eventuala întrerupere (din punct de vedere structural sau funcţional) a căilor senzoriale la nivelul SNC. După un stimul senzorial (vizual, auditiv, tactil), potenţialele evocate se înregistrează cu electrozi superficiali situaţi în zone apropiate de cortex sau punte. Metoda se utilizează pentru detectarea tulburărilor vizuale sau auditive subtile, inclusiv la nou-născut şi sugarul mic care nu cooperează.

Scintigrafia cerebrală utilizează tehneţiu radioactiv pentru a aprecia perfuzia emisferelor cerebrale, după injectarea i.v. a izotopului. Substanţa radioactivă se mai poate administra intrarahidian, prin puncţie lombară sau puncţie ventriculară, pentru studierea hidrocefaliei şi

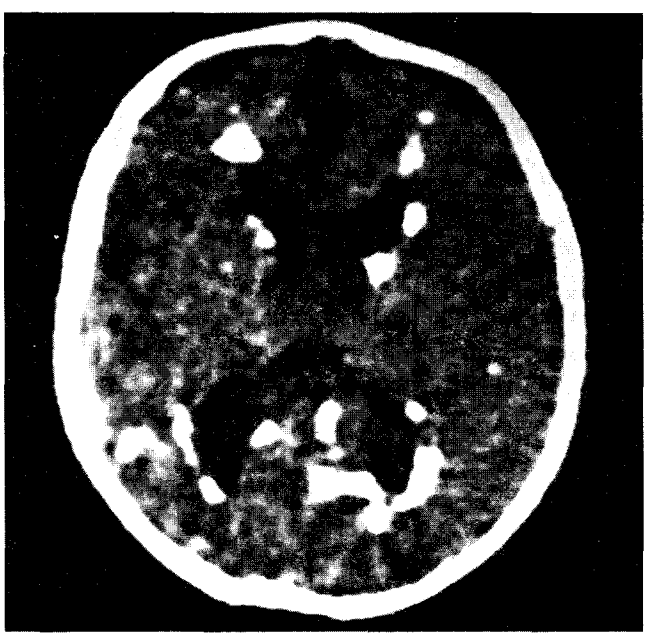


Fig. 15.7. Toxoplasmoză congenitală. Calcificări intracraniene multiple diseminate.

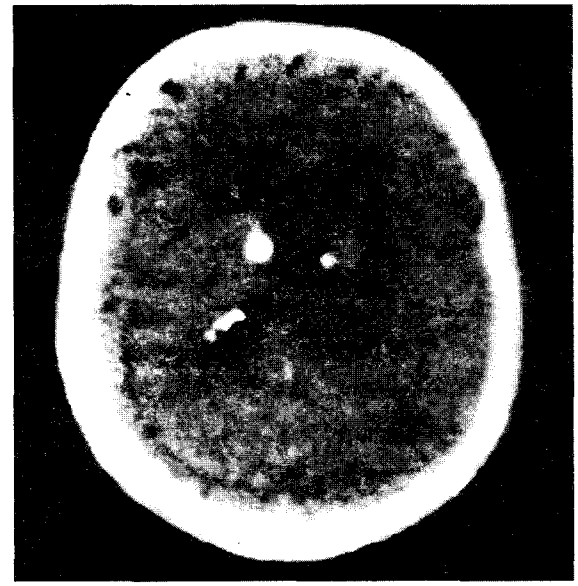


Fig. 15.6. Scleroză tuberoasă Bourneville. Tuberculi subependimari calcificaţi (patognomonici pentru diagnostic). Se remarcă aspectul „în flacără de lumânare" şi proeminenţa lor spre lumenul ventriculilor cerebrali. Dilatare ventriculară moderată.

diferenţierea formelor obstructive de cele neobstructive ale acesteia.

Angiografia cerebrală este o investigaţie invazivă şi va fi considerată o opţiune secundară, după obţinerea primelor informaţii prin metodele anterioare. Se injectează substanţa de contrast ultrafluidă la nivelul carotidei şi se urmăreşte radiologic (prin extracţie computerizată) situaţia şi distribuţia vaselor cerebrale. Se indică în malformaţii vasculare cerebrale, hemangioame intracerebrale, leziuni ischemice cerebrale sau preoperator, pentru a obţine un supliment de date referitoare la vascularizaţia tumorilor cerebrale. Se va avea în vedere că, la copil, timpul de circulaţie este mai rapid, iar arterele carotide sunt mai mari în comparaţie cu adultul. Angiografia cerebrală se practică exclusiv în secţiile de neurochirurgie.

CONVULSIILE ŞI EPILEPSIA

Definiţie. Convulsiile sunt manifestări clinice paroxistice, caracterizate prin activitate motorie (contracturi musculare) involuntară, de variate tipuri, determinată de anomalii paroxistice ale activităţii electrice a neuronilor cerebrali.

Spectrul manifestărilor clinice este foarte larg, putându-se distinge câteva sindroame, caracterizate prin tipuri specifice de convulsii.

Contracţiile involuntare ale musculaturii motorii pot fi repetitive (clonice) sau susţinute (tonice), pot fi generalizate sau localizate, caz în care interesează un anume grup de muşchi. Ele pot fi însoţite sau nu de tulburări ale stării de conştienţă, tulburări vegetative sau tulburări senzoriale.

Apariţia convulsiilor presupune existenţa unei descărcări electrice bruşte, excesive şi dezorganizate a neuronilor cerebrali, care poate fi înregistrată concomitent pe EEG.

S-a stabilit ca aceste manifestări paroxistice să fie denumite sub termenul generic de *crize epileptice*. Crizele epileptice se încadrează în două sindroame: *epilepsie (boală)* şi *convulsii ocazionale* (sinonim: *crize epileptice ocazionale*).

EPILEPSIA

„Este o afecţiune cronică de diferite etiologii, caracterizată prin repetabilitatea crizelor convulsive, care rezultă dintr-o descărcare electrică excesivă a neuronilor cerebrali (crize epileptice)" (Gastaut).

Epilepsia se referă la convulsii recurente, fie de etiologie necunoscută (epilepsie idiopatică), fie datorate unor leziuni cerebrale congenitale sau dobândite (epilepsie secundară simptomatică sau organică). Recurenţa convulsiilor este principala caracteristică a epilepsiei.

Se obişnuieşte ca *numele de convulsii să fie rezervat unor crize epileptice motorii ocazionale*, care survin numai datorită unor agresiuni acute asupra SNC (infecţii, traumatisme) sau a unor modificări acute ale homeostaziei (febră, anoxie sau anomalii metabolice, în special hipoglicemie, hipocalcemie). Crizele epileptice ocazionale (convulsiile) sunt determinate de un eveniment fortuit, apar numai cu această ocazie şi nu se repetă decât dacă evenimentul respectiv se reproduce (dar recidiva cauzei declanşatoare nu antrenează obligatoriu şi recidiva convulsiilor).

Fiziopatologie. Crizele epileptice reflectă activitatea electrică anormală a neuronilor cerebrali. În timpul convulsiilor, un mare număr de neuroni se descarcă sincron şi cu frecvenţă înaltă. Este rupt echilibrul normal între influenţele excitatorii şi cele inhibitorii ale activităţii celulei nervoase. Are loc o scădere a influenţelor inhibitorii, ca factor important al activităţii epileptice. Sunt implicaţi în mod special neuronii inhibitori care folosesc ca substanţă neurotransmiţătoare acidul γ-aminobutiric (GABA). Acest concept este susţinut de câteva modele experimentale, în care perturbarea funcţiei neuronilor corticali inhibitori GABA-ergici a putut fi evidenţiată indirect, prin utilizarea unor medicamente (barbiturice, benzodiazepine, hidantoine, acid valproic) a căror acţiune anticonvulsivantă este mediată de receptorii GABA şi de nivelele GABA din ţesutul cerebral. Anomaliile neuronilor GABA-ergici joacă rol important în epilepsie, dar este puţin probabil ca acest sistem să fie singurul şi specific afectat în toate tipurile de convulsii epileptice. Echilibrul biochimic al neuronilor corticali depinde de aportul nutritiv adecvat şi continuu, în special de glucoză şi oxigen. Schimburile nutritive sunt condiţionate de fluctuaţii ale diferenţei de potenţial electric de membrană între compartimentul intra- şi extracelular, diferenţe de potenţial dependente de acţiunea substanţelor neurotransmiţătoare. Alterări ale acestui potenţial de membrană permit influxul ionilor Ca^{++} în interiorul celulei şi ieşirea potasiului din celulă, fenomen care reprezintă substratul hiperexcitabilităţii neuronale şi coincide cu debutul atacului convulsiv.

Bolnavii cu convulsii primitiv generalizate par a avea o creştere a excitabilităţii întregului cortex cerebral. Convulsiile sunt declanşate de stimuli aferenţi către cortexul hiperexcitabil, plecaţi de la centrii din formaţiunea reticulată a trunchiului. La astfel de bolnavi, activitatea convulsivă debutează sincron, în toate ariile cortexului cerebral. Convulsiile parţiale, în schimb, îşi au originea în arii limitate (focale) ale cortexului; descărcările neuronale anormale pot rămâne în focarul iniţial (localizate) sau pot să se generalizeze secundar.

Un focar epileptogen cronic în cortexul cerebral poate determina activitate neuronală anormală în arii îndepărtate, în special în cele cu care este conectat direct, cum sunt ariile omologe din emisfera de partea opusă. Un aşa numit focar „în oglindă" în aceste arii poate eventual acţiona ca un situs independent de descărcări epileptice. Dezvoltarea focarelor „în oglindă" este caracteristică în special creierului imatur.

Pentru a dovedi autenticitatea crizei, manifestările clinice de tip convulsiv trebuie să aibă corespondent sincron pe înregistrarea EEG. Există convulsii electrice, fără corespondent clinic. Manifestările clinice sugestive, fără corespondent electric pe EEG, trebuie interpretate ca false convulsii. Absenţa grafoelementelor specific epileptice pe o înregistrare EEG semnifică doar că în momentul acelei înregistrări nu a existat nici o descărcare neuronală. Înregistrarea EEG pe 24 de ore permite surprinderea „evenimentelor" şi are o semnificaţie mai mare.

Rolul factorilor genetici în epilepsie. Existenţa unor factori familiali care predispun la apariţia epilepsiei a fost demult intuită, dar în prezent există studii aprofundate care demonstrează natura genetică a unor forme de epilepsie care se desprind tot mai mult de plutonul epilepsiilor idiopatice.

Este general admis că epilepsiile idiopatice au o predispoziţie genetică cu determinism multifactorial, în care se conjugă acţiunea mai multor gene şi a mai multor factori de mediu cu efect delator. Alte forme de epilepsie cunosc un mod de transmitere mult mai complex.

Există câteva forme de epilepsie cu transmitere monogenică, după tipar mendelian. Astfel, pentru transmiterea autozomal dominantă se pot cita următoarele exemple:

- convulsiile neonatale familiale benigne (tratate mai pe larg în capitolul de „Neonatologie") se datorează unor gene care codifică canalele de potasiu şi sunt localizate pe cromozomul 20 (20q13) şi pe cromozomul 8 (8q24);
- sindromul cromozomului X fragil, descris numai la băieţi. Anomalia genică responsabilă de această

afecţiune se află la nivelul cromozomului X şi se numeşte FMR1 (*fragile X mental retardation syndrome 1*) (vezi fig. 13.10.)
- facomatozele (scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, sindromul Sturgge-Weber, care produc epilepsie simptomatică) se transmit de asemenea autozomal dominant.

Peste 140 de boli determinate genetic au printre semnele clinice cardinale crize epileptice. Dintre acestea, recent individualizate sunt bolile mitocondriale (vezi capitolul „Elemente de genetică medicală") cu cele două sindroame mai bine individualizate – MERRF (epilepsia mioclonică cu fibre roşii neregulate *ragged-red fibres*) şi MELAS (miopatie mitocondrială, encefalopatie, acidoză lactică şi accidente vasculare cerebrale).

Convulsiile febrile la sugar recunosc şi ele o predispoziţie genetică.

Istoria naturală a epilepsiei. Epilepsia este cu mult mai frecventă la copil decât la adult, creierul sugarului şi copilului, încă imatur din punct de vedere al dezvoltării, fiind cu mult mai vulnerabil.

Contrar celor ce se credeau până acum, studii recente au demonstrat că frecvenţa crizelor parţiale este mai mare decât a crizelor generalizate şi această constatare poate fi pusă în legătură cu o cunoaştere mai bună a bolii şi un diagnostic mai corect. Istoria naturală a epilepsiei la copil a dovedit că, într-un număr apreciabil de cazuri, frecvenţa crizelor de convulsii diminuă cu înaintarea în vârstă şi apoi acestea chiar dispar, într-un interval variabil de la prima criză („epilepsia se vindecă"). Cel mai pregnant exemplu par a fi convulsiile familiale benigne neonatale care, deşi au o bază genetică dovedită, evoluează doar în primele luni de viaţă, pentru ca apoi să nu se mai repete şi nu lasă nici un fel de sechele. Acestea trebuie deosebite de convulsiile simptomatice neonatale, care au întotdeauna un prognostic rezervat.

Lipsa de repetabilitate a unor convulsii epileptice se înregistrează de obicei sub tratament iar reapariţia crizelor la sistarea tratamentului anticonvulsivant este semnalată în 15-50% dintre cazuri. Durata medie a activităţii epileptice este apreciată în general la 10 ani de la prima criză, dar în 50% dintre cazurile de la copil aceasta este de numai 2-3 ani, după care întreruperea tratamentului nu are consecinţe negative. Remisia apare la 85% dintre cazurile cu convulsii tonico-clonice şi 80% dintre cazurile cu absenţe tipice. Această evoluţie favorabilă a epilepsiei este notată în cazurile idiopatice. Alte forme clinice, în special epilepsia simptomatică sau sindromul West, sindromul Lennox-Gastaut, epilepsia mioclonică au prognostic rezervat.

Descrierea tipurilor clinice de convulsii

Convulsii parţiale

Acestea sunt expresia afectării parţiale sau în totalitate a unei singure emisfere cerebrale. *Starea de conştienţă a bolnavului în timpul atacului convulsiv este păstrată*, dar pot fi afectate temporar unele funcţii cognitive şi vorbirea. Păstrarea stării de conştienţă este principala caracteristică a convulsiilor parţiale (tabel 15.1.).

A. Convulsii parţiale simple

1. Convulsii parţiale cu semne motorii

Activitatea convulsivă, sub formă de clonii, debutează la un singur grup de muşchi (adesea flexorii degetelor), de unde se extinde la grupe musculare vecine (evoluţie *jacksoniană*), până când o întreagă parte a corpului este interesată. Bolnavul rămâne conştient, dacă activitatea convulsivă nu se extinde şi la cealaltă emisferă cerebrală, situaţie în care atacul convulsiv se transformă în convulsii tonico-clonice generalizate. Convulsiile cu evoluţie *jacksoniană* se datorează unor leziuni focale localizate în cortexul motor.

Tabel 15.1. Clasificarea tipurilor clinice de convulsii (versiune prescurtată a clasificării *The International League Against Epilepsy* – 1981)

Clasificare I.L.A.E.	Alte terminologii
I. CONVULSII PARŢIALE	
A. Convulsii parţiale simple	
1. Cu semne motorii	Convulsii *jacksoniene* sau convulsii motorii focale
2. Cu simptome somato-motorii sau senzitive (vizuale, auditive, olfactive, gustative, vertij)	Convulsii senzoriale
3. Cu semne şi simptome vegetative	Epilepsia abdominală sau echivalenţe
B. Convulsii parţiale complexe	Convulsii psihomotorii sau de lob temporal
II. CONVULSII GENERALIZATE	
A. Absenţe (crize neconvulsive)	
1. Tipice	*Petit mal*
2. Atipice	*Petit mal* variant sau *petit mal* complex
B. Mioclonice (crize convulsive)	Convulsii mioclonice
C. Atone (crize convulsive)	Convulsii achinetice
D. Tonico-clonice (crize convulsive)	*Grand mal*, convulsii motorii majore, convulsii generalizate

Convulsiile motorii focale fără evoluţie *jacksoniană* sunt mai dificil de încadrat în ce priveşte localizarea.

După o convulsie motorie focală, rămâne adesea o *paralizie tranzitorie* de partea afectată (paralizia Todd), care poate persista aproximativ 24 de ore. Aceasta este comună în special la copiii mici.

2. Convulsii parţiale cu simptome senzoriale.

Acestea se manifestă printr-o senzaţie tranzitorie de înţepături, furnicături, amorţeală, de o parte a corpului şi reflectă descărcare epileptică în cortexul parietal.

Convulsiile vizuale datorate afectării lobului occipital sunt relatate de bolnav ca senzaţie luminoasă de *flash* (lumină puternică cu durată instantanee).

Convulsiile olfactive pot începe ca un miros neplăcut perceput de bolnav, pentru ca apoi să devină generalizate, de tip convulsii tonico-clonice. Reprezintă adesea o manifestare precoce a tumorii de lob temporal.

Convulsiile cu vertij sunt greu de diferenţiat de alte cauze de vertij (vertij paroxistic benign, migrenă, labirintită).

3. Convulsii parţiale cu simptome vegetative

Acestea constau în tulburări tranzitorii ale funcţiilor sistemului nervos autonom. Ele includ simptome şi semne cum sunt paloarea, crize de roşeaţă a pielii, cefalee, tahicardie, dilatare pupilară, dureri abdominale, pierderea controlului vezical. Durerile abdominale sunt difuze şi asociate cu alte tulburări vegetative tranzitorii menţionate.

Durerile abdominale recurente ale copilului sunt datorate, în majoritatea cazurilor, altor cauze decât convulsiilor.

Simptomele şi semnele din partea sistemului nervos vegetativ sunt în mod obişnuit asociate şi în alte tipuri de convulsii, în special în cele parţiale complexe.

B. Convulsii parţiale complexe

Acest tip de convulsii se datorează descărcărilor convulsive în lobii temporali. Ele au un spectru foarte larg de manifestări clinice. În timpul atacului, bolnavii au stare confuzională, fără pierderea completă a conştienţei.

Bolnavul îşi aminteşte adesea de partea iniţială a atacului, care este relatată ca o stare de visare, de trecere în revistă în succesiuni rapide (*flash*-uri) a unor trăiri anterioare, senzaţia unor întâmplări şi situaţii pe care le-a mai trăit (*dèja-vu*) sau ceva care ar trebui să-i fie cunoscut apare cu totul străin sau nou (*jamais-vu*). Pot apărea iluzii, halucinaţii vizuale complexe, percepţii distorsionate (micropsie, macropsie) ş.a. În convulsiile care interesează predominant lobul temporal, vorbirea este imposibilă sau fracţionată. Dacă sunt afectate porţiunile profunde ale lobului temporal sau limbic, apar tulburări emoţional-afective; anxietatea este cea mai frecventă. Convulsiile parţiale complexe sunt însoţite de obicei de stereotipii şi de activităţi motorii involuntare (automatisme motorii). Acest tip de convulsii nu poate fi descris decât de copilul mare şi adolescent.

Convulsii generalizate

Acestea sunt expresia suferinţei creierului în totalitate, incluzând ambele emisfere cerebrale şi adesea structurile subcorticale. Convulsiile pot fi generalizate de la început sau au debut focal cu generalizare secundară. Debutul convulsiilor poate fi precedat de semne sau simptome care anunţă atacul (aura). *În timpul crizei de convulsii generalizate, starea de conştienţă este abolită, dar perioada de timp a pierderii conştienţei poate fi atât de scurtă, încât să fie imperceptibilă (ex. convulsiile mioclonice).*

A. Convulsiile sub formă de absenţe

1. Absenţele tipice (petit mal) sunt o formă de crize neconvulsive primitiv generalizate, care constau în oprirea bruscă şi de scurtă durată a activităţii motorii, cu privire „în gol" şi pierderea cunoştinţei. Ocazional, se asociază devierea globilor oculari şi clipitul rapid. Tonusul postural nu este afectat, bolnavul nu cade în timpul atacului. Există amnezia atacului.

2. Absenţe atipice. Atacul poate fi asociat cu automatisme motorii, inabilităţi ale mişcărilor, tulburări vegetative. Pentru diferenţierea de convulsiile parţiale complexe este nevoie de EEG.

B. Convulsiile mioclonice. Acestea constau în contracţii musculare bruşte şi de scurtă durată. Adesea, interesează musculatura flexoare bilateral. Mişcările bruşte ale membrelor şi trunchiului la sugar sunt numite *spasme infantile.* Copilul mai mare cu convulsii mioclonice generalizate prezintă adesea căderi bruşte.

C. Convulsiile atone. Acestea constau în pierderea bruscă a tonusului postural şi a conştienţei. Convulsiile atone pot fi foarte scurte, caz în care singura manifestare poate fi căderea bruscă a capului către anterior sau căderea din picioare. Atacurile mai prelungite pot începe prin cădere, după care bolnavul rămâne hipoton şi nu răspunde la stimuli mai multe secunde sau minute.

D. Convulsiile tonico-clonice. Acestea sunt cele mai severe tipuri de convulsii, potenţial ameninţătoare de viaţă. Atacul convulsiv poate debuta brusc, fiind precedat de ţipăt sau poate fi precedat de aură. Bolnavul îşi pierde cunoştinţa şi cade. Faza iniţială a convulsiilor constă din contracţie musculară susţinută (faza tonică). Respiraţia este stertoroasă, bolnavul devine cianotic. Maxilarele sunt puternic strânse şi, adesea, bolnavul îşi muşcă limba sau buzele. Salivaţia este excesivă, apar vărsături, pierderea controlului vezical şi intestinal. Faza tonică este urmată de contracţii musculare intermitente (faza clonică), globii oculari pot fi deviaţi în sus sau într-o parte. La sfârşitul unei convulsii, bolnavul se relaxează şi respiraţia revine la normal. Urmează o perioadă de depresie post-critică de durată variabilă, cu somn profund. Când se trezeşte, bolnavul acuză adesea cefalee severă şi dureri musculare. Convulsiile tonico-clonice prelungite determină tulburări metabolice majore: hipoxemie, hipercapnie, acidoză respiratorie, acidemie lactică. Amnezia crizei este caracteristică.

E. Statusul epileptic constă în convulsii tonico-clonice care survin repetat, fără perioada de relaxare musculară şi revenirea conştienţei. Acesta reprezintă întotdeauna o

mare urgenţă medicală, deoarece, în lipsa tratamentului adecvat, poate avea sfârşit letal sau poate determina sechele neurologice permanente, datorită afectării hipoxice a creierului. Durata crizei poate depăşi câteva ore şi se datorează unei activităţi epileptice continue sau unor crize repetate de convulsii, apărute la interval scurt, care nu permit reluarea stării de conştienţă între crize. Se poate considera că statusul epileptic reprezintă expresia maximală a epilepsiei. Oricare tip de criză de epilepsie poate evolua spre stare de rău convulsiv, dar cea mai frecventă cauză întâlnită în practică este sevrajul brusc al medicaţiei anticonvulsivante, prin lipsa de complianţă a pacientului sau familiei. Statusul epileptic este cauză de deces, de aceea trebuie intervenit prompt, în mediu spitalicesc. Aspectul clinic poate fi identic cu cel al tuturor formelor clinice de convulsii descrise dar, de obicei, se suprapune peste cel al crizelor tonico-clonice generalizate, subintrante. În afară de epilepsie, starea de rău convulsiv poate surveni în infecţii ale SNC (meningo-encefalită, abces cerebral), traumatism cranian, accident vascular cerebral (ruptură de anevrism), intoxicaţii grave (antidepresive triciclice, toxice organofosforice) etc. De obicei, statusul epileptic nu pune probleme mari de tratament şi de prognostic.

Clasificarea epilepsiilor

Complexitatea clinică şi etiologică a epilepsiilor a determinat dificultăţi remarcabile în clasificarea variatelor manifestări epileptice. În anul 1989, Liga Internaţională contra Epilepsiei a adoptat o clasificare acceptată pe plan internaţional referitoare la epilepsie şi crizele epileptice, care ţine cont de 2 parametri şi anume de etiologie (idiopatice, simptomatice, criptogenetice) şi de aspectul clinic al crizei (crize parţiale, focale generalizate). În clasificare există o subdiviziune consacrată epilepsiilor nedeterminabile şi una denumită „Situaţii speciale", în care sunt incluse convulsiile febrile (tabelul 15.2.). Această clasificare este cunoscută sub numele de „Clasificarea epilepsiilor, a sindroamelor epileptice şi a crizelor înrudite" (CIESE).

Complexitatea acestei clasificări nu face obiectul tratării simplificate şi comprehensive a subiectului în acest subcapitol. Vor fi spicuite şi tratate *in extenso* doar formele cele mai comune, mai frecvent întâlnite în practica clinică şi care constituie entităţi clinico-electrice mai uşor de încadrat şi de înţeles de către un medic generalist, practician.

Epilepsia idiopatică

Definiţie. Epilepsia idiopatică defineşte un grup de situaţii clinice caracterizat prin crize recurente de convulsii în afebrilitate, aparent fără o cauză definită. Se remarcă predispoziţie genetică de tip multifactorial. Intercritic, copilul este normal neurologic şi are o dezvoltare psihomotorie şi cognitivă corespunzătoare vârstei.

Incidenţa epilepsiei este apreciată la 2-6% dintre copii.

Utilizarea noilor metode imagistice, şi în special a computer-tomografiei, a dus la creşterea cazurilor încadrate în epilepsia simptomatică iar progresele geneticii medicale au avut ca rezultat desprinderea unor tipuri de epilepsie cu determinism genetic din grupul mai larg al epilepsiilor idiopatice.

Epilepsia cu crize tonico-clonice (tip „grand mal") poate debuta la orice vârstă şi este cea mai frecventă formă clinică de epilepsie. Pentru copilul mic nu este rar ca prima criză de convulsii să fie declanşată de o ascensiune termică şi încadrarea iniţială să fie cea de convulsii febrile. Repetabilitatea crizelor, ulterior şi în afebrilitate, permite corecta încadrare. Deşi factorii declanşatori ai crizei nu sunt întotdeauna evidenţi, a fost incriminată o mare diversitate de situaţii care pot precipita criza de convulsii (oboseala, cititul îndelungat, privitul timp îndelungat la televizor sau la computer, emoţii, medicamente, stării premenstruale). Tabloul clinic este cel descris la convulsiile tonico-clonice, cu pierderea stării de conştienţă. Prelungirea crizei de convulsii tonico-clonice poate conduce la anoxie şi eventual suferinţă cerebrală. Atacul convulsiv poate îmbrăca aspectul clinic de status epileptic şi este urmat de pierderea controlului sfincterian (pierdere de urină, eventual fecale), muşcarea limbii. Postcritic, copilul rămâne semicomatos sau cade într-un somn adânc, cunoscut sub numele de status postcritic. Unii copii acuză cefalee postcritic. EEG prezintă modificări caracteristice dacă a fost înregistrată în timpul crizei. Intercritic, traseul EEG poate fi normal, ceea ce nu exclude diagnosticul de *grand mal*. Trebuie ştiut că manifestările paroxistice caracteristice crizelor epileptice nu au întotdeauna expresie paralelă clinică/EEG, că există trasee electrice modificate fără expresie clinică şi manifestări clinice compatibile cu o criză de convulsii, care nu au corespondent pe traseul EEG. Înregistrarea concomitentă video-EEG timp de 24 de ore aduce multe precizări în încadrarea clinică şi electrică a unor cazuri de epilepsie la copil.

Absenţele tipice (vechea denumire era de „petit mal" spre a o deosebi de forma precedentă „grand mal"). În literatura anglo-saxonă sunt notate cu TAS (*typical abcense seizures*). Absenţele tipice simple se descriu numai în copilărie (după 5 ani de obicei, mai frecvent la fetiţe). Reprezintă 2-12% dintre epilepsiile copilului. De remarcat faptul că manifestarea clinică nu este sub formă de convulsii, ci de crize scurte de pierderea cunoştinţei, întrerupere a activităţii motorii sau verbale, „privire în gol", fără pierdere de tonus sau cădere, fără stare confuzională postictală.

Frecvenţa acestor atacuri poate varia de la rare la câteva sute pe zi. Crizele par declanşate de stres, hiperventilaţie sau stimulare fonică, factori de precipitare care pot fi folosiţi ca manevră de diagnostic clinic şi EEG. TAS se subîmpart în două tipuri predominante, şi anume

Tabel 15.2. Clasificarea epilepsiilor, sindroamelor epileptice şi crizelor înrudite (Liga Internaţională contra Epilepsiei, 1989)

I. Epilepsii legate de o localizare (parţiale, focale, locale)

1. Idiopatice (primare)
   - Epilepsia benignă a copilului cu spike-uri centrotemporale
   - Epilepsia copilului cu paroxisme occipitale
   - Epilepsia primară de citit
2. Simptomatice (secundare)
   - Epilepsiile de lob temporal
   - Epilepsiile de lob frontal
   - Epilepsiile de lob parietal
   - Epilepsiile de lob occipital
   - Epilepsia cronică progresivă parţială continuă a copilului
3. Criptogenice (presupuse simptomatice, dar cu etiologie necunoscută)

II. Epilepsii generalizate

1. Idiopatice (primare cu debut legat de vârstă)
   - Convulsiile neonatale familiale benigne
   - Convulsiile neonatale benigne
   - Epilepsia mioclonică infantilă benignă
   - Epilepsia absenţă a copilului (picnolepsia)
   - Epilepsia absenţă juvenilă
   - Epilepsia mioclonică juvenilă (*petit mal* impulsiv)
   - Epilepsia cu crize tonico-clonice generalizate de trezire
   - Alte epilepsii idiopatice generalizate nedefinite
2. Criptogenice sau simptomatice
   - Sindrom West (spasme infantile, crampele Blitz-Nick-Salaam)
   - Sindromul Lennox-Gastaut
   - Epilepsia cu crize mioclonice-astatice
   - Epilepsia cu absenţe mioclonice
3. Simptomatice
   a. Etiologie nespecifică
      - Encefalopatia mioclonică precoce
      - Encefalopatia epileptică infantilă precoce
      - Alte epilepsii generalizate simptomatice nedefinite mai sus
   b. Sindroame specifice
      - Crize epileptice cu etiologii variate: malformaţii cerebrale, erori înnăscute de metabolism (frecvent manifestate ca epilepsii mioclonice progresive)

III. Epilepsii nedeterminabile

1. Crize generalizate sau/şi focale
   - Crize neonatale
   - Epilepsia mioclonică severă infantilă
   - Epilepsia cu vârf-undă continuă în cursul somnului cu unde lente
   - Afazia epileptică dobândită (Sindromul Landau-Klefner)
2. Epilepsia cu crize despre care nu se poate spune cu siguranţă dacă sunt generalizate sau focale. Aici pot fi incluse crizele tonico-clonice generalizate al căror aspect clinic şi EEG nu permite o clasificare clară.

IV. Sindroame speciale

1. Crize legate de situaţie
   - Convulsii febrile
   - Crize izolate sau status epileptic izolat, aparent neprovocate
   - Crize legate de factori identificabili: stres, context hormonal, cauze toxice (alcool, droguri), eveniment acut metabolic (uremie), eclampsie, deprivare de somn
   - Epilepsii reflexe.

unul „ocular", forma cea mai comună, care asociază în timpul absenţelor activitate ritmică oculară sau orbitală, cu o subtilă retropulsie a ochilor şi capului şi, dacă se prelungeşte criza, cu activitate gestică şi orală. Cel de-al doilea tip, TAS nonocular, asociază contracţii mioclonice şi automatisme orale. Există, ca şi în *grand mal,* status epileptic în această formă de epilepsie idiopatică generalizată ce se manifestă ca o stare confuzională prelungită, fără răspuns la stimuli, cu manifestări EEG tipice care precizează diagnosticul. Acestea constau din explozii de descărcări de vârfuri-undă generalizate, cu voltaj înalt şi frecvenţă de 3 cicli/sec, descărcări care durează mai mult de 15 secunde, cu debut şi sfârşit brusc, pe un traseu de fond normal (cu excepţia stării de rău convulsiv). Evoluţia este favorabilă în 2-3 ani, cu remisiune în 85% dintre cazuri, deşi forma juvenilă poate evolua până în a 3-a decadă de vârstă.

Epilepsia fotosensibilă este o formă de epilepsie idiopatică în care crizele sunt declanşate de lumina scânteietoare (stimulare luminoasă intermitentă din discoteci, pe ecranele televizoarelor sau pe *display*-ul calculatoarelor pe care se derulează „jocuri"!). Criza poate avea aspect de absenţe sau crize mioclonice. În general, nu se recomandă tratament specific ci numai interzicerea jocurilor la calculator sau privitul îndelungat la ecranul TV.

Epilepsia simptomatică

Definiţie. Epilepsia simptomatică (secundară sau organică) cuprinde un grup de afecţiuni cerebrale cunoscute, în care convulsiile reprezintă manifestarea clinică majoră.

Cauzele cele mai frecvente ale afectării cerebrale sunt sechelele anoxiei la naştere, traumatismele şi tumorile cerebrale. Malformaţiile cerebrale constituie o cauză frecventă, în special la sugar. Epilepsia poate apărea imediat după aceste evenimente patologice sau după un interval de timp (luni, ani). Debutul tardiv al convulsiilor pare a se datora dezvoltării progresive a cicatricilor gliale în creierul afectat. Neuronii din ariile de glioză sunt deformaţi, cu alterarea morfologiei dendritelor. Neuronii mici GABA-ergici cu funcţie inhibitorie sunt în special susceptibili a fi afectaţi, în timp ce neuronii excitatori supravieţuiesc, predominând în aceste cicatrici gliale, ceea ce stă la baza apariţiei descărcărilor epileptice. Bolnavul cu epilepsie simptomatică prezintă adesea anomalii neurologice şi deficit intelectual important, spre deosebire de cei cu epilepsie idiopatică. Examinarea creierului prin computer tomografie evidenţiază adesea atrofie cerebrală focală sau generalizată, procese patologice înlocuitoare de spaţiu, porencefalie, hidrocefalie, calcificări intracraniene, microcefalie, tulburări de migraţie neuronală, modificări tipice pentru facomatoze etc.

Spasmele infantile (sindromul West). Formă de epilepsie caracteristică sugarului, cu debut tipic între 4-8 luni, coincizând cu vârsta la care se efectuează vaccinarea DTP, care a fost incriminată în declanşarea bolii. În literatura medicală se admite că 10-20% dintre cazuri sunt *criptogenice,* adică apar la un sugar anterior sănătos, fără evenimente cu acţiune delatorie la naştere, cu CT cerebral sau MRI fără modificări, cu dezvoltare psihomotorie corespunzătoare vârstei până în momentul declanşării convulsiilor. Majoritatea cazurilor evoluează însă la copii cu afectare neurologică severă şi sunt încadrate în rândul epilepsiilor simptomatice. Acestea constituie cea mai mare parte a cazurilor de sindrom West (80-90%). Leziunile cerebrale subiacente sunt dintre cele mai variate, mergând de la microcefalie (fig.15.8.), atrofie corticală, porencefalie, sechele neurologice după sindrom hipoxic-ischemic perinatal, sechele după hemoragie meningocerebrală la naştere, malformaţii cerebrale primitive dintre care tulburările de migraţie neuronală ocupă un loc primordial. Se mai notează în etiologie scleroza tuberoasă (fig. 15.9. – A, B, C) şi holoprozencefalia (fig. 15.10.). În toate cazurile simptomatice prognosticul este rezervat, copiii prezentând retard mental şi întârziere în dezvoltarea psihomotorie, care nu trebuie atribuite convulsiilor ci substratului lezional preexistent. Prognostic favorabil în spasmele infantile se poate spera doar în cazurile criptogenice. În descrierea clasică, spasmele infantile au fost prezentate ca o triadă compusă din spasme infantile, oprirea în dezvoltarea psihomotorie şi traseu EEG specific modificat.

Spasmele infantile au un aspect clinic caracteristic, dar din experienţă putem afirma că nu sunt recunoscute imediat de către familie şi chiar nici de medicii mai tineri sau de cei fără experienţă în pediatrie. În mod caracteristic, copilul prezintă crize repetate de contracturi tonice cu flexia bruscă a capului, trunchiului şi membrelor, amintind

Fig. 15.8. Microcefalie şi malformaţie craniofacială complexă la un sugar de vârstă mică care a dezvoltat spasme în flexie.

Fig. 15.9. Scleroză tuberoasă. **A.** Facies caracteristic, cu o placă fibroasă şi numeroase angiofibroame faciale.

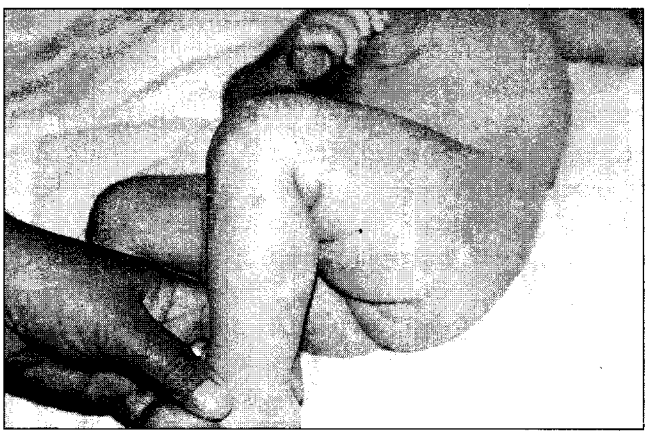


Fig. 15.9. **C.** Pete acromice lenticulare la nivelul membrelor inferioare la fiul adolescentei din figurile anterioare, care suferă şi el de scleroză tuberoasă, boală cu transmitere autozomal dominantă. Sugarul a fost internat pentru spasme în flexie iar mama copilului, cu moderat retard mental, prezenta crize recurente de *grand mal*.

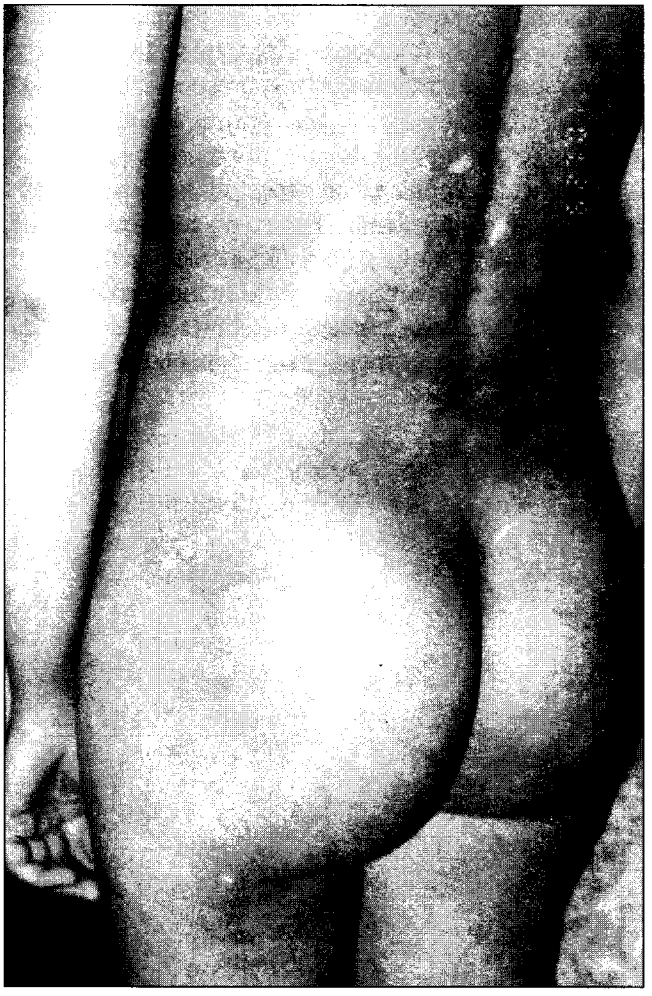


Fig. 15.9. Acelaşi caz. **B.** Numeroase pete acromice la nivelul tegumentelor, cu aspect lenticular (important marker cutanat pentru diagnostic).

poziţia fătului în uter, crize care durează câteva secunde dar se repetă în salve, se însoţesc de pierdere de cunoştinţă, apnee. Spasmele infantile pot fi şi în extensie (fig. 15.11.) şi atunci cuprind în special muşchii cefei, capul este „aruncat pe spate" şi rămâne „înţepenit" în această poziţie timp de câteva secunde. Spasmele survin frecvent în somn sau în perioadele de trezire.

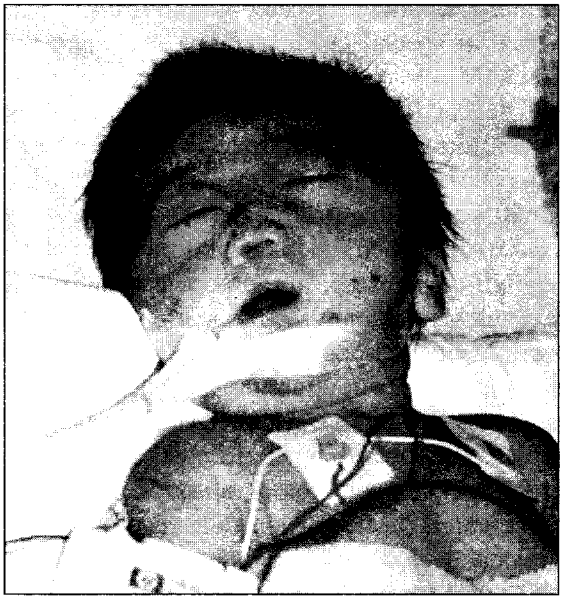


Fig. 15.10. Facies caracteristic într-un caz de holoprozencefalie, cauză comună de spasme în flexie la sugarul mic. Se remarcă hipotelorism, microcefalie şi nara „unică". Malformaţia cerebrală (confirmată CT) este asociată în mod tipic cu anomalii ale etajului mijlociu al feţei.

Fig. 15.11. Spasm în extensie la un sugar cu tetrapareză spastică, retard mental sever şi hipsaritmie pe traseul EEG.

EEG este specific alterat, traseul având caracter de hipsaritmie. Hipsaritmia este denumirea ce se acordă unui traseu EEG profund dezorganizat, asincron, haotic, cu unde de mare voltaj, asocierea de vârfuri şi unde lente.

Tratament. Este singura formă de epilepsie care, pe lângă tratamentul cu antepilepticele ce vor fi descrise ulterior, beneficiază de un tratament special cu ACTH sau de corticoterapie. Această terapie este acceptată pentru efectele clinice favorabile şi pentru că s-a demonstrat că în spasmele infantile ar exista o hiperproducţie de CRH (*corticotropin-releasing hormone*), cauză de hiperexcitabilitate neuronală şi convulsii. Numărul receptorilor specifici pentru CRH este foarte mare la sugar şi scade cu vârsta, eventual în paralel cu momentul remiterii spasmelor infantile criptogenice. ACTH şi glucocorticoizii ar supresa metabolismul şi secreţia de CRH printr-un mecanism de feed-back şi prin aceasta s-ar explica efectul terapeutic favorabil al acestei medicaţii aparent neconvenţionale în tratamentul unei epilepsii.

Alte tipuri de epilepsii care sunt figurate în tabelul 15.2. nu vor fi tratate în această secţiune, fiind apanajul medicului neurolog pediatru.

Tratamentul epilepsiei

Medicamentele antiepileptice sunt substanţe care împiedică specific crizele de epilepsie dar şi alte tipuri de convulsii (convulsiile ocazionale). Modul de acţiune este *simptomatic*, prin împiedicarea descărcării neuronilor patologici din focarul epileptogen şi a difuzării excitaţiei în afara acestuia. Medicaţia antiepileptică acţionează de obicei asupra canalelor ionice membranare, împiedicând depolarizarea membranei neuronale. Foarte multe medicamente blochează canalele de sodiu, prelungindu-le starea inactivă şi împiedicând descărcările neuronale repetitive, altele blochează canalele de calciu, iar un alt grup (benzodiazepine, barbiturice) deschide canalele de clor, cu influx de ioni de Cl^- şi hiperpolarizare. Un al doilea mecanism de acţiune este cel cunoscut sub denumirea de mecanism GABA-ergic. Se produce o inhibiţie sinaptică, substanţa activă având analogii de structură cu principalul neurotransmiţător inhibitor central, acidul γ-amino-butiric (GABA) (Vigabatrin, Gabapentin).

Principii de tratament antiepileptic

Principiile care vor fi enunţate în continuare au fost compilate din recomandările forurilor internaţionale de luptă împotriva epilepsiei.

1. Nu se tratează prima criză de convulsii, mai ales dacă suspectăm epilepsie idiopatică, deoarece aceasta ar putea fi *unica*. Criza izolată cu traseu EEG normal necesită numai supraveghere. Aplică principiul „Wait and see"!

2. Tratamentul se va institui în cazurile de epilepsie în care diagnosticul este cert. „Potenţialul convulsiv" înregistrat EEG, fără crize manifeste, nu are indicaţie terapeutică.

3. Evaluarea rezultatelor tratamentului se face în primul rând pe criterii clinice şi abia în al doilea rând pe criteriul normalizării EEG. Normalizarea traseului EEG nu reprezintă un scop în sine al tratamentului anticonvulsivant.

4. Monoterapia este ferm recomandată şi reprezintă tratamentul de primă intenţie. În alegerea drogurilor antiepileptice, medicul va ţine seama de:
   - eficienţa medicamentului respectiv asupra acelui tip de epilepsie;
   - efecte secundare;
   - preţ de cost;
   - particularităţile individuale ale pacientului.

5. Orizontul de aşteptare (eficacitatea terapeutică) depinde de tipul de criză şi de tipul de epilepsie, cu condiţia ca încadrarea să fie făcută corect, ceea ce nu este totdeauna uşor în practica clinică. Este posibil ca, la începutul evaluării, modificările EEG să nu fie suficient de sugestive sau condiţiile de înregistrare să nu fie perfecte (situaţie relativ frecvent întâlnită în pediatrie).

6. Monoterapia presupune, la rândul ei, droguri de prima, a doua sau a treia alegere şi numai dacă acestea se dovedesc a fi ineficiente se trece la politerapie antiepileptică.

7. Politerapia devine necesară numai dacă bolnavul prezintă mai multe tipuri de crize care nu pot fi controlate de un singur drog.

8. Se obişnuieşte ca medicaţia antiepileptică să fie administrată în doze progresiv crescânde (posibil dacă numărul crizelor nu este foarte mare) urmată de creşterea lentă a dozelor până se ajunge la acumulare medicamentoasă şi la un nivel seric optim. Se evită astfel principalele efecte adverse ale acestei medicaţii (somnolenţă).

9. Evaluarea eficacităţii terapeutice se face numai după o perioadă de acumulare a drogurilor. Pentru a se obţine un nivel eficient, medicaţia trebuie administrată zilnic, neîntrerupt şi, pentru majoritatea preparatelor, în doze fracţionate. Dozarea nivelului seric este necesară

numai în unele cazuri. Se va aprecia eficacitatea clinică şi abia după aceea efectul favorabil asupra modificărilor traseului EEG.

10. Complianţa familiei şi a pacientului este indispensabilă pentru obţinerea efectelor terapeutice. Aceştia vor fi informaţi asupra consecinţelor întreruperii bruşte a tratamentului.

11. Monitorizarea periodică (clinică, EEG şi paraclinică) este obligatorie. Examenul minimal (hemoleucogramă, teste de citoliză hepatică) este necesar în special în primele 6 luni de la începutul tratamentului când pot fi evidenţiate principalele efecte toxice ale medicaţiei antiepileptice.

12. Pacientul trebuie informat asupra principalelor efecte secundare ale medicaţiei (şi chiar asupra eventualelor riscuri pe care trebuie să şi le asume, alături de medic) precum şi a unor condiţii de viaţă care vor trebui respectate (evitarea expunerii intempestive la soare, evitarea unor alimente cum sunt cafeaua, ciocolata, pepsi-cola, interzicerea petrecerii unui timp prea îndelungat la televizor sau în faţa ecranelor computerelor). Dieta cetogenă poate fi recomandată în cazuri speciale (sindrom Lennox-Gastaut). Practicarea sporturilor în care scurte pierderi de cunoştinţă ar putea provoca accidente grave este formal contraindicată. În ţara noastră, diagnosticul de epilepsie contraindică obţinerea carnetului de conducere auto.

13. Renunţarea la unul dintre medicamentele antiepileptice pentru ineficienţă sau pentru că s-a declarat „vindecarea" se face lent, în trepte, niciodată brusc. Această perioadă de sevraj va fi lungă (1-3 luni, mergând până la 12 luni în anumite cazuri). Sevrajul se poate propune bolnavului după o perioadă de 2 (5) ani de evoluţie fără crize convulsive (criteriu clinic!).

Medicaţia antiepileptică

1. Acidul valproic (VPA) sau sarea sodică a acestuia (valproatul de sodiu). Denumiri comerciale: Convulex, Depakine, Orfiril, Petilin. Este singurul antiepileptic al cărui spectru de acţiune cuprinde *toate tipurile de epilepsii,* fie că sunt forme generalizate (cu crize tonico-clonice, crize mioclonice, absenţe tipice, sindrom West, sindrom Lennox-Gastaut), fie forme locale (motorii, senzoriale, psihomotorii). Este medicamentul ideal pentru pacienţii care prezintă crize majore alternând cu crize parţiale. *Acţiune:* blochează canalele de sodiu voltaj-dependente, prelungindu-le starea inactivă. Timpul de înjumătăţire este de 14 ore. Nivelul terapeutic plasmatic este de 30-100 μg/ml, dar relaţia acestuia cu eficacitatea clinică este discutabilă. Se utilizează sub formă de acid valproic sau valproat de sodiu, dar există şi preparate care conţin un amestec al acestor două substanţe (Depakine Chrono). *Doze:* doza iniţială este de 10 mg/kg/zi, care se creşte progresiv până la 15-40 mg/kg/zi, cu o doză uzuală de 20-30 mg/kg/zi. Există fluctuaţii largi ale nivelului seric în decursul zilei, ceea ce ar putea avea ca efect reducerea acţiunii antiepileptice. Preparatele foarte noi sunt concepute ca tablete enterosolubile sau comprimate filmate cu cedare controlată, minitablete enterosolubile retard sau capsule cu granule care permit o eliberare prelungită în intestin. Doza administrată va fi crescută lent, astfel că la doza optimă se va ajunge în interval de o săptămână. Produsul Depakine Chrono ar putea fi administrat o dată pe zi. Există soluţii pentru administrare orală (sirop, capsule, tablete), cu diferite cantităţi de substanţă activă adaptate vârstei pacientului.

Efecte adverse. Acestea se vor „aştepta" la începutul tratamentului, în primele 6 luni de administrare, perioadă în care monitorizarea tratamentului trebuie să fie mai strictă. Cel mai frecvent efect advers constă din citoliză hepatică cu creşterea transaminazelor (foarte rar s-au semnalat accidente fatale, cu necroză hepatică acută). Se mai semnalează tremor, leucopenie, trombocitopenie, anemie, pancreatită (uneori fatală!), apariţia bruscă a unor stări de stupoare sau comă, fenomene cu caracter idiosincrazic, căderea părului, sindrom Stevens Johnson, eritem multiform. Creşterea nedorită în greutate ar putea fi un efect advers redutabil al tratamentului cu acid valproic, mai ales la adolescente.

2. Fenitoina (difenilhidantiona) (DPH) face parte din clasa hidantoinelor, fiind înrudită chimic cu barbituricele. Indicaţia majoră este reprezentată de crizele tonico-clonice şi crizele focale jacksoniene. Nu are acţiune asupra absenţelor tipice şi nu se administrează nici în convulsiile febrile.

Acţiune: blochează canalele de sodiu voltaj dependente (efect direct proporţional cu doza administrată) şi inhibă neurotransmiţătorii centrali. Există o mare variaţie individuală privind biodisponibilitatea. Nivelul terapeutic plasmatic este de 10-20 μg/ml, iar peste 25 μg/ml se înregistrează fenomene de supradozaj.

Doza: medie este de 5-7 mg/kg/zi, tabletele având 100 mg. Se începe cu o doză progresiv crescândă, 2 mg/kg/zi, se creşte lent cu 1 mg/kg/zi până se ajunge la doza terapeutică recomandată. Pentru copilul de 3-6 ani, doza calculată reprezintă de obicei 1-2 tb/zi (100-200 mg), iar peste 6 ani 1-3 tb/zi (100-300 mg).

Efecte adverse: ataxie, diplopie, vertij, nistagmus, mişcări coreiforme, tremor de repaus, gingivită hipertrofică, descrisă mai ales la copii, acnee, hirsutism, erupţii cutanate, anemie megaloblastică. Administrată femeii gravide se transmite transplacentar şi produce hemoragie la nou-născut prin hipoprotrombinemia pe care o induce, dar care se poate corecta prin administrare de vitamina K. Nu se va administra dacă există bloc AV, bloc sinoatrial, fibrilaţie, flutter, hipotensiune arterială.

Marele avantaj al acestui antiepileptic este acela că efectul anticonvulsivant nu este însoţit de sedare.

Produsul injectabil de fenitoină se numeşte Phenidan şi are indicaţie specială în statusul epileptic. Se găseşte sub formă de fiole (250 mg/5ml) sau flacoane de soluţie perfuzabilă (15 mg/ml, respectiv 750 mg/50 ml). Se reco-

mandă în crizele prelungite de convulsii, ca medicament de a doua alegere, i.v., lent, cu atenţie, deoarece administrarea paravenoasă accidentală poate produce necroză tisulară. Ritmul de administrare recomandat la copil este de 1 mg/kg/minut, de preferat cu pompa de perfuzie. Se face precizarea că soluţia din fiolă nu se poate dilua, astfel că se va administra în ritm mai lent, de 0,5 mg/kg/minut. Doza totală maximă este de 30 mg/kg/zi în prima zi, pentru ca în zilele următoare să scadă la 20 mg/kg/zi, respectiv la 10 mg/kg/zi în a treia zi.

3. Fenobarbitalul (PB) (acidul 5 etil 5 fenil barbituric). Denumiri comerciale: Fenobarbital, Gardenal, Luminal. Este un antiepileptic cu spectru larg de acţiune, indicat în crizele majore tipice, epilepsiile focale, dar inactiv în absenţele tipice. Până recent a fost cel mai utilizat antiepileptic în pediatrie, în special la copilul sub 5 ani şi în ţara noastră există o mare experienţă în „manevrarea" acestui drog, bine tolerat la copil, cu puţine efecte adverse. Recent a început să fie înlocuit de produsele mai noi şi pentru că somnolenţa (uneori agitaţia) pe care o determină este considerată intolerabilă. Este cel mai vechi antiepileptic cunoscut şi utilizat (de la începutul secolului XX).

Acţiune: se fixează pe receptorii GABA-ergici, folosind acţiunea GABA de deschidere a canalelor de clor. Timpul de înjumătăţire este foarte lung (40-70 de ore), fapt foarte important în cazul intoxicaţiilor cu fenobarbital. Concentraţiile plasmatice cu efect terapeutic sunt de 10-20 μg/ml. *Doza* curentă pediatrică cu acţiune antiepileptică preventivă este de 5-8 mg/kg/zi, de administrat în 2-3 prize zilnice. Este condiţionat în tablete de 0,015 g şi 0,10 g.

Efecte nedorite: sedarea este unul dintre principalele efecte nedorite, pentru care în prezent este considerat un drog de a doua alegere.

Efectul inductor enzimatic îl face recomandabil în tratamentul icterului neonatal cu bilirubină indirectă (chiar la această vârstă este foarte bine tolerat). Sedarea este mai puţin evidentă după un timp de folosire. Ca şi restul medicamentelor antiepileptice, produce obişnuinţă şi sevrajul se va face cu prudenţă. Dintre efectele adverse se descriu osteomalacie, fracturi în os patologic, erupţii scarlatiforme, rubeoliforme, anemii megaloblastice.

Produsul injectabil autohton se găseşte în fiole de 200 mg/2 ml (100 mg/ml) şi nu poate fi administrat intravenos din cauza unui prezervant special. Produsul autohton nu poate fi administrat decât i.m. dacă se doreşte administrarea parenterală, în criza de convulsii de ex. Există şi soluţii de barbiturice condiţionate pentru administrarea i.v., dar această indicaţie trebuie să fie inscripţionată pe fiolă.

4. Carbamazepina (CBZ) (derivat N carbamil al iminostilbenului, substanţă înrudită chimic cu antidepresivele triciclice).

Denumiri comerciale: Timonil, Tegretol, Finlepsin. Indicaţia majoră este reprezentată de crizele tipice de *grand-mal* şi crizele parţiale. Poate agrava crizele mioclonice!

Acţiune: blochează canalele de sodiu voltaj dependente şi inhibă astfel descărcările neuronale repetitive. Concentraţia serică eficace este de 4-10 μg/ml. Peste 10 μg/ml apar efectele toxice.

Doze. Tabletele sunt de 200 mg, iar doza pediatrică curentă este de 10-25 mg/kg/zi. Se începe cu 5 mg/kg/zi şi se creşte treptat doza până la 10-25 mg/kg/zi. Pentru uz pediatric există sirop 100 mg/5 ml (Timonil, Tegretol) sau produse retard, care permit administrarea unor doze unice. Acestea pot fi de 150 mg, 300 mg, pentru a fi adaptate vârstei şi greutăţii pacientului.

Efecte adverse. Carbamazepina nu are ca efect secundar sedarea dar poate scădea atenţia (important pentru copilul şcolar), poate produce diplopie şi uscăciunea gurii datorită unor efecte anticholinergice. Are şi ea acţiune de inductor enzimatic, poate induce osteoporoză, anemie megaloblastică, tombocitopenie, agranulocitoză şi anemie aplastică.

5. Benzodiazepine antiepileptice

Clonazepam (CZP) Denumire comercială: Rivotril. Acţiune anticonvulsivantă şi miorelaxantă. Este eficace în toate formele de epilepsie, inclusiv în crizele minore.

Acţiune: inhibiţie GABA-ergică prin fixare pe receptorii pentru GABA şi facilitarea deschiderii canalelor de clor.

Doze. Se găseşte condiţionat în tablete de 0,5 şi 2 mg. Doza medie pediatrică este de 0,2 mg/kg/zi. Se începe cu 0,5 mg/zi şi se creşte treptat până la 1-4 mg/zi, în funcţie de vârstă.

Efecte adverse: sedare, somnolenţă, mai ales la începutul tratamentului. Se mai notează, în special la copii, agitaţie, agresivitate, iritabilitate, creşterea salivaţiei şi a secreţiilor bronhopulmonare. În timp, se dezvoltă toleranţă şi chiar dependenţă la medicament.

Diazepam este un produs cu importante proprietăţi anticonvulsivante, cu acţiune care se instalează rapid, caracter esenţial care îl recomandă ca produs de bază pentru sistarea crizelor de convulsii, în convulsiile ocazionale sau în starea de rău convulsiv. Deoarece durata de acţiune este foarte scurtă, administrarea lui se va asocia cu alt anticonvulsivant cu acţiune de mai lungă durată, cum ar fi fenitoina.

Doza anticonvulsivantă este de 0,3-0,5 mg/kg/doză. Fiola conţine 10 mg/2 ml, deci 1 ml din fiolă conţine 5 mg, adică o doză pentru un copil de 10 kg. Trebuie subliniat că soluţia din fiolă nu se poate dilua şi ea va trebui administrată foarte lent, direct i.v., cu multă precauţie, deoarece poate produce depresie respiratorie, uneori stop respirator în timpul administrării. Convulsiile cedează de obicei în timpul administrării.

Desitin pentru administrare intrarectală este o formă nouă de prezentare a medicamentului, care se va administra copilului în criză de convulsii, pentru sedare sau în crize de agitaţie. Nu va fi administrat nou-născuţilor

sau sugarilor sub vârsta de 6 luni deoarece nu există un dozaj adecvat greutăţii acestor copii. Desitin tub rectal se găseşte sub două forme, în flacoane de 5 şi 10 mg, care conţin în plus un conservant. Se introduce capătul tubului în anusul copilului şi se goleşte conţinutul prin presare între degetul mare şi index. După această administrare, concentraţiile plasmatice cu rol anticonvulsivant se obţin după 2-4 minute. Absorbţia diazepamului din regiunea rectală este semnificativ mai rapidă comparativ cu celelalte căi de administrare (orală, i.m., supozitoare), fiind depăşită doar de calea de administrare i.v. Are avantajul că poate fi administrat şi la domiciliu de către părinţi, este total atraumatic şi reduce stresul familiei care are un copil ce poate prezenta oricând o criză de convulsii. Este medicamentul ideal pentru copiii cu convulsii febrile recurente.

6. Analogi ai acidului gama-amino-butiric

Vigabratin (VGB) (Denumire comercială: Sabril) este antiepilepticul formelor refractare de convulsii, mai ales în crizele parţiale cu sau fără generalizare secundară. Este considerat în prezent antiepilepticul de elecţie în sindromul West. Efectul antiepileptic se datorează inhibării ireversibile a GABA transaminazei, cu împiedicarea catabolizării acidului gamaaminobutiric, principalul neurotransmiţător inhibitor de la nivelul creierului. Doza este de 40 mg/kg/zi iniţial, dar se poate ajunge la 80-100 mg/kg/zi. Dintre efectele adverse se citează somnolenţa, cefaleea, depresia, agitaţia, diplopia.

Gabapentin (GBP) (denumire comercială: Neurotonin). Se găseşte sub formă de capsule de 100, 300 şi 400 mg de gabapentin. Este indicat în monoterapia unor cazuri de convulsii nou diagnosticate sau în tratamentul unor convulsii parţiale simple sau complexe, singur sau în asociere.

Nu există experienţă privind tratamentul copiilor sub vârsta de 2 ani. Pentru tratamentul asociat al copiilor între 3-12 ani se începe cu administrarea unor doze care se cresc progresiv, iniţial 10 mg/kg/zi, crescând treptat cu câte 10 mg/kg/zi până la o doză medie de 30 mg/kg/zi gabapentin. Această doză poate fi depăşită la nevoie, până la un maxim de 40-50 mg/kg/zi. Doza totală zilnică va fi administrată în trei prize, indiferent de orarul meselor. Intervalul dintre administrări nu va depăşi 12 ore iar la întreruperea tratamentului se recomandă sevrajul lent. Nu se va recomanda copiilor cu absenţe.

Efecte adverse: somnolenţă, oboseală, ameţeli, cefalee, creştere în greutate, tremor, disartrie, amnezie, labilitate emoţională. Sub vârsta de 12 ani s-au semnalat în mod special hiperkinezie şi comportament agresiv. S-au semnalat uneori citoliză hepatică şi fluctuaţii ale glicemiei, ceea ce recomandă un control mai strict al glicemiei la diabetici.

7. Antiepileptice de ultimă generaţie

Lamotrigin (derivat feniltriazinic). Denumire comercială: Lamictal (Glaxo). Indicaţia majoră este reprezentată de crizele parţiale cu sau fără generalizare secundară, deşi este acceptat că este un antiepileptic cu spectru larg, de ultimă generaţie, care, în afară de efectul favorabil demonstrat în crizele parţiale, mai este eficient şi în convulsiile tonico-clonice primar generalizate, în absenţele tipice şi atipice, în convulsii tonice şi atonice, sindrom West. Durata lentă de eliminare permite să fie administrat de 2 ori/zi. Doza de întreţinere la copil este de 5-15 mg/kg/zi iar în asociere cu valproat este de 1-5 mg/kg/zi. Dozele se cresc foarte lent, de aceea trebuie aşteptat până apare răspunsul la tratament. Indexul terapeutic este foarte larg, astfel că dozele se pot creşte în limite largi, fără o creştere substanţială a riscului. Reacţia adversă cea mai frecvent întâlnită este *rash*-ul cutanat, iar creşterea în greutate nedorită remarcată după tratamentul îndelungat cu acid valproic este mai puţin severă după lamotrigin (LMG). Preţul de cost ridicat este un factor limitativ în utilizarea sa. Nici doza de LMG şi nici nivelul seric nu sunt predictibile pentru eficacitate sau efecte adverse, de aceea fiecare pacient trebuie să primească o doză strict individualizată de LMG. Fiind un antiepileptic foarte recent intrat în uz în ţara noastră, el nu este încă uşor accesibil tuturor clinicienilor. Studii recente sugerează că LMG ar putea fi eficient în controlul convulsiilor epilepsiei mioclonice juvenile în locul acidului valproic, considerat până recent medicamentul de şoc.

Felbamat (FLB) este un dicarbamat nu lipsit de efecte toxice (anemie aplastică şi insuficienţă hepatică acută), recomandat în crize parţiale rezistente la tratamentul convenţional şi în sindromul Lennox-Gastaut. A mai fost utilizat ca terapie alternativă în absenţele tipice. Doza pediatrică iniţială este de 15 mg/kg/zi, care se creşte până la o doză de întreţinere de 45 mg/kg/zi.

8. Ethosuccimid este o succinimidă cu structură asemănătoare barbituricelor. *Denumiri comerciale:* Petinimid, Suxilep. Este un medicament antiepileptic cu spectru foarte îngust de acţiune, fiind util doar în tratamentul absenţelor tipice, pe care le controlează în 75% dintre cazuri. Modul de acţiune este blocarea canalelor de calciu. Timpul de înjumătăţire este de 60 ore. Nivelul plasmatic cu eficacitate terapeutică este de 40-100 μg/ml. Se găseşte în flacoane sub formă de sirop, 50 mg/ml sau capsule de 250 mg. Doza pediatrică este de 20 mg/kg şi poate fi crescută la 40 mg/kg. Dintre efectele adverse se citează rash cutanat, disfuncţie hepatică, sindrom *lupus like*. Trebuie subliniat că acest antiepileptic poate agrava crizele tonico-clonice.

Determinarea nivelului seric al medicamentelor antiepileptice nu este obligatorie în tratamentul curent al epilepsiei, dar se impune în următoarele situaţii:

- la începutul tratamentului, pentru a confirma că doza recomandată atinge nivele serice terapeutice;
- pentru pacienţi şi familii necompliante la tratament;
- în status epileptic la un bolnav tratat anterior;

- la pacienţi care necesită politerapie (ex. acid valproic, fenobarbital şi lamotrigin), datorită interacţiunilor medicamentoase;
- în convulsii necontrolate, copii cu boli hepatice sau renale;
- în cazul fenomenelor de toxicitate medicamentoasă la copiii trataţi.

Câteva sugestii pentru prescrierea medicamentelor anti-epileptice de prima, a doua alegere, precum şi alte variante terapeutice în epilepsia copilului sunt sugerate în tabelul 15.3.

Tratamentul status-ului epileptic

Orice convulsie, indiferent de etiologie, care se prelungeşte peste 30 minute, se încadrează în definiţia status-ului epileptic.

Aşa cum s-a subliniat deja în acest capitol, cea mai comună cauză este sistarea bruscă a medicaţiei antiepileptice (în special benzodiazepine sau barbiturice), meningita purulentă, encefalita (ca manifestare clinică iniţială), malformaţii grave ale sistemului nervos, erori înnăscute de metabolism, sindrom Reye, intoxicaţii cu medicamente, tumori cerebrale, hiperpirexie prelungită etc.

Status epileptic este o urgenţă care se va trata în spital într-o secţie de terapie intensivă, fiind o posibilă cauză de deces. Stabilizarea funcţiilor vitale este primul gest terapeutic. Asigurarea permeabilităţii căilor respiratorii superioare, aspirarea secreţiilor, eventual administrarea oxigenului pe mască sunt primele gesturi medicale. Montarea unei linii de abord venos este obligatorie, ca şi recoltarea câtorva examene de laborator de urgenţă: glicemie, ionogramă, creatinină, nivel seric al medicaţiei anticonvulsivante administrate anterior sau al toxicelor medicamentoase care ar fi putut precipita criza (amfetamine, cocaină, fenotiazine, teofilină, antidepresive triciclice). Examinarea LCR este obligatorie dacă se suspectează meningita sau encefalita, examenul FO poate sugera hematomul subdural.

Medicaţia anticonvulsivantă se va administra i.v. în status-ul epileptic (calea orală este impracticabilă, iar calea i.m. este ineficientă în aceste situaţii de urgenţă). Medicaţia de primă alegere în status epileptic la copil este reprezentată de benzodiazepinele i.v. Diazepam se va administra i.v. în doză de 0,3-0,5 mg/kg, în administrare lentă, nu mai rapid de 2 mg/minut şi nu mai mult de 3 doze succesive la interval de 20 minute, dacă fenomenele convulsive nu cedează. În ţara noastră există puţină experienţă în rândul pediatrilor cu produsul Midazolam injectabil (Dormicum), care este utilizat mai mult în secţiile de chirurgie ca preanestezic sau pentru anestezie de scurtă durată. Doza de midazolam recomandată în status epileptic este de 0,15-0,3 mg/kg.

O alternativă foarte eficientă se dovedeşte a fi administrarea rectală a produsului Desitin, benzodiazepină cu absorbţie bună, comod de administrat din flacoane condiţionate pentru administrare intrarectală, de 5 şi 10 mg. Trebuie subliniat că aceste flacoane nu pot fi folosite pentru sugarii cu greutate mai mică de 10 kg, neavând dozaj adecvat.

Dacă benzodiazepinele, chiar în administrări repetate, nu au avut rezultatul scontat, medicaţia de a doua opţiune este Phenidal (fenitoin i.v.), în doză de 15-30 mg/kg doza totală, administrată fracţionat în bolusuri de 10 mg/kg/doză,

Tabelul 15.3. Medicamente recomandate pentru tratamentul diferitelor forme de epilepsie la copil

Tipul crizei	Prima alegere	A doua alegere	Posibil de utilizat
Parţială			
simplă	CBZ	PHT	Droguri noi
complexă	CBZ	PHT	VPA sau droguri noi
secundar generalizată	CBZ	PHT	VPA sau droguri noi
Generalizată			
absenţă tipică	ESM	VPA	-
atipică	VPA	VPA+ESM	-
mioclonică	VPA	PB	-
tonică	VPA	PHT	-
clonică	VPA	PHT	-
tonico-clonică	VPA	PHT	PB
atonică	VPA	PHT	-
neclasificabilă	variabil	variabil	toate
psihogenică	nici unul	nici unul	nici unul
status epileptic	DZP, PHT, PB	paraldehidă, anestezie generală	LZ, MZ
sindrom West	ACTH/corticoizi VPA, VGB, LMG	CZP	IGIV

CBZ = Carbamazepin, DZP = Diazepam, ESM = Etosuximid, PB = Fenobarbital, PHT = Fenitoin, VPA = Acid valproic, LZ = Lorazepam, MZ = Midazolam, CZP = Clonazepam, VGB = Vigabatrin, LMG = Lamotrigin, IGIV = Imunoglobuline pentru administrare intravenoasă. Alte droguri noi: Felbamat, Gabapentin.

într-un ritm nu mai rapid decât 1 mg/kg/minut. Se va dilua cu ser fiziologic şi se va supraveghea tensiunea arterială, deoarece în timpul injectării i.v. de fenitoină poate surveni hipotensiune arterială.

Pentru status convulsiv la nou-născut se începe cu fenobarbital i.v., din fiole condiţionate pentru administrare i.v., cu o doză de încărcare de 20-30 mg/kg, fenitoina reprezentând medicaţia de a doua alegere.

Status-ul epileptic nonresponsiv la variantele terapeutice descrise evoluează favorabil cu Midazolam, 0,20 mg/kg în bolus, urmat de perfuzie lentă cu o doză de întreţinere de 1-5 µg/kg/minut. În sfârşit, crizele rebele la tratament pot evolua favorabil sub anestezie generală. Corecţia eventualelor dezechilibre hidroelectrolitice şi acido-bazice contribuie la succesul terapeutic (corecţia hipoglicemiei, a hiponatremiei sau a hipocalcemiei). Decesul survine în 5% dintre cazuri, mai ales dacă există leziuni neurologice majore.

Orice convulsie care se prelungeşte se asociază cu edem cerebral, iar în meningita purulentă sau meningoencefalită edemul cerebral asociat este regula. Tratamentul edemului cerebral cu Dexametazonă sau soluţie de Manitol (vezi „Sindromul de hipertensiune craniană") poate favoriza remiterea crizei de convulsii.

CONVULSIILE OCAZIONALE

Principalele cauze ale convulsiilor ocazionale sunt prezentate în tabelul 15.4.

Convulsiile febrile

Convulsiile febrile sunt de departe cele mai frecvente convulsii ocazionale întâlnite în practica pediatrică şi vor fi descrise pentru a exemplifica convulsiile ocazionale.

Convulsiile febrile se manifestă drept convulsii tonico-clonice generalizate, caracteristice sugarului şi copilului mic, care întrunesc următoarele criterii obligatorii pentru încadrarea în acest diagnostic:

- apar în context febril; febra trebuie să fie egală sau mai mare de 38°C;
- apar la sugar şi copilul mic, de obicei între 6 luni şi 5 ani;
- febra nu se datorează unei infecţii a SNC;
- au durată scurtă, de obicei sub 15 minute;
- absenţa anomaliilor neurologice şi EEG în perioadele intercritice.

Această definiţie susţine faptul că febra, prin ea însăşi, este cauza crizelor de convulsii. Convulsiile febrile sunt frecvente, 4-5% dintre copii fac una sau mai multe convulsii febrile până la vârsta de 5 ani. Prima criză, uneori unică, survine cel mai frecvent în al doilea an de viaţă. Convulsiile febrile sunt mai frecvente la băieţi. Ele apar în prima zi a unei afecţiuni acute febrile, cu ocazia primului croşet hipertermic.

Fiziopatologie. Convulsiile febrile sunt declanşate de creşterea rapidă a temperaturii corporale. Creşterea ratei metabolismului neuronilor cerebrali indusă de febră scade pragul lor convulsivant. Apariţia convulsiilor

Tabel 15.4. Principalele cauze de convulsii ocazionale

CAUZA MAJORĂ – Febra peste 38°C	
Alte cauze	
Cauze exogene	***Cauze endogene***
A. Traumatice	**A. Afectări endocrine**
Traumatisme craniene	**B. Infecţioase**
Alte traumatisme care antrenează sincopa prelungită, generatoare de anoxie şi convulsii	Meningite bacteriene sau virale
B. Netraumatice	Encefalite
1. Alimentare	Focare de supuraţie endocraniană (abcese, empiem subdural etc.)
Intoxicaţia cu apă, generatoare de hiponatremie	**C. Vasculare**
– ingestie excesivă de apă	Hemoragii meningeale, hemoragii cerebrale, hematom subdural, ruptura unor anevrisme cerebrale
– rehidratare pe cale orală cu soluţie săracă în electroliţi	Tromboze vasculare arteriale sau venoase cerebrale
Aport excesiv de electroliţi care antrenează hipernatremie	**D. Alte afecţiuni**
– confuzia între zahăr şi sare	1. Sincopa de orice cauză, cu anoxie prelungită
– rehidratare orală cu soluţii electrolitice (recomandare OMS) incorect preparate (insuficient diluate)	2. Tulburări metabolice de diverse cauze:
2. Medicamentoase	Hipoglicemie
Injecţii cu lidocaină	Hipocalcemie, hipomagneziemie
Injecţii cu penicilină G	Hiponatremie sau hipernatremie
Ingestie de fenilpropanolamină, fenotiazine, xantine	Sindrom Reye
3. Toxice	Secreţie inadecvată de ADH
Ingestie de alcool (generează hipoglicemie)	Encefalopatie hipertensivă
Numeroase alte toxice (antideprimante triciclice, organofosforice)	*Caz particular*
	Piridoxinodependenţa (survine excepţional de rar după perioada neonatală)

febrile pare a necesita, de asemenea, o susceptibilitate (predispoziţie) genetică, căci în aproximativ un sfert dintre cazuri, în antecedentele familiale sunt regăsite convulsii febrile. Transmiterea acestei predispoziţii poate fi autozomal dominantă cu penetranţă incompletă şi expresivitate legată de vârstă sau poate fi poligenică.

Etiologia febrei în contextul căreia apar convulsiile febrile este în mod obişnuit infecţia acută a căilor aeriene superioare, de regulă de etiologie virală (otita medie, rinofaringita, boli eruptive) de unde şi incidenţa sezonieră a convulsiilor febrile. Convulsiile apar de obicei precoce în cursul bolii, în perioada creşterii rapide a temperaturii şi adesea sunt prima manifestare a bolii.

Convulsiile pot apărea după unele vaccinări (DTP, antipoliomielitică, antirujeoloasă). Orice altă infecţie febrilă poate asocia convulsii, dintre care cele cu Shigella şi Salmonella ridică probleme deosebite de diagnostic.

Recent, a fost identificată o genă care guvernează apariţia convulsiilor febrile familiale, situată pe cromozomii 19q şi 8q13-21.

Manifestări clinice. Se disting două categorii de crize convulsive febrile:

1. *Crize „simple", „benigne".* Acestea sunt cele mai frecvente. Brusc, copilul prezintă o criză motorie generalizată, în general clonică, mai rar tonico-clonică sau atonă. Criza este de scurtă durată, lipsită de manifestări respiratorii şi copilul îşi recapătă rapid starea de conştienţă, adesea înainte de a fi văzut de medic.
2. *Crize „complexe".* Ele reprezintă 20% dintre convulsiile febrile şi apar, de cele mai multe ori, la prima/primele criză/crize. Sunt întâlnite mai frecvent înaintea vârstei de 18 luni, la copii cu antecedente de suferinţă neonatală sau dismaturitate.

Crizele „complexe" au următoarele manifestări, care le diferenţiază de cele simple:

- unilateralitatea manifestărilor motorii de tip clonic;
- durata prelungită a crizei, peste 30 de minute (stare de rău convulsiv);
- deficit hemiplegic post-critic;
- repetarea crizelor în interval de 24 ore.

Crizele convulsive complexe prezintă risc crescut de sechele neurologice.

Diagnosticul pozitiv al convulsiilor febrile se bazează pe criteriile clinice menţionate. Este esenţial să se excludă infecţia SNC, în special meningita bacteriană. În acest sens, singura investigaţie paraclinică utilă este examinarea LCR. Puncţia lombară ar trebui efectuată sistematic la prima criză de convulsii apărute în context febril, situaţie în care există în general indicaţie de spitalizare, dacă există şi alte criterii clinice care să ridice suspiciunea de meningită. Alte indicaţii pentru efectuarea puncţiei lombare sunt: vârsta mică, sub 18 luni (la sugar este posibil ca meningita să se traducă numai prin convulsii şi febră), dacă există suspiciunea de meningită purulentă (stare de somnolenţă persistentă, bombarea fontanelei anterioare, rigiditatea cefei, condiţii epidemiologice particulare), caz în care sugarul trebuie spitalizat.

De regulă, crizele ulterioare de convulsii febrile nu motivează spitalizarea sau efectuarea puncţiei lombare, dacă îşi păstrează *pattern*-ul clinic iniţial. *Electroencefalograma* nu prezintă interes şi nu are indicaţie în prima săptămână după convulsii, când poate arăta activitate post critică cu unde lente difuze; prezenţa unor elemente paroxistice (vârfuri sau vârfuri-undă) nu are nici o semnificaţie. Un traseu EEG obţinut după una sau mai multe săptămâni poate fi de ajutor în cazurile incerte; radiografia de craniu, ionograma sanguină şi examenul FO sunt inutile.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu infecţii ale SNC; trebuie excluse intoxicaţiile medicamentoase (fenotiazine, xantine etc.), precum şi celelalte cauze de convulsii ocazionale, de cele mai multe ori uşor de exclus chiar din anamneză. Când se asociază diaree şi vărsături, trebuie avute în vedere tulburările electrolitice, hipoglicemia cetozică, afectarea cerebrală prin toxine (encefalopatia toxică) din infecţia cu *Shigella,* sindromul hemolitic-uremic indus de verotoxină.

Convulsiile febrile pot fi greu diferenţiate de o primă criză de convulsii dintr-o epilepsie, care debutează frecvent prin convulsii asociate cu febră la sugari. Astfel de convulsii nu întrunesc de obicei criteriile de diagnostic pentru convulsiile febrile „simple". În situaţia convulsiilor febrile „complexe", diferenţierea de epilepsie este şi mai dificilă, diagnosticul fiind adesea tranşat numai de evoluţie. Epilepsia se dezvoltă la aproximativ 7% din totalul copiilor care au debutat cu aşa zise convulsii febrile.

Evoluţie şi prognostic. În marea majoritate a cazurilor, evoluţia convulsiilor febrile, chiar recidivante, este favorabilă. În evoluţia convulsiilor febrile apar frecvent recidive. Ele survin la aproximativ 1/3 dintre cazuri, cel mai adesea în anul imediat următor primei crize. Riscul este identificat după o a doua criză. Recidivele dispar după vârsta de 4-5 ani. Riscul recidivelor nu este acelaşi pentru toţi copiii; au fost identificaţi următorii factori de risc:

- vârsta mică, sub 18 luni;
- antecedente familiale de convulsii febrile (antrenează un risc de peste 50%, în timp ce în absenţa acestora riscul este de numai 20%);
- crizele „complexe".

Epilepsia pare a fi o „complicaţie" a convulsiilor febrile, însă de fapt este vorba de epilepsie generalizată, a cărei primă manifestare au fost convulsiile febrile. Riscul epileptic este însă foarte variabil, el atinge 50% în convulsiile febrile „complexe", dacă există antecedente familiale de epilepsie şi semne de afectare cerebrală. Acest risc nu este decât de 2,5% în absenţa acestor circumstanţe (faţă de 0,5% în populaţia generală).

Dezvoltarea psihică şi cognitivă a copiilor cu istoric de convulsii febrile nu diferă de cea a copiilor fără un astfel de istoric.

Tratamentul convulsiilor febrile. Durata foarte scurtă a convulsiilor febrile nu permite obiectivarea acestora de către medic, episodul consumându-se la domiciliu. Familia este invariabil agitată, anxioasă şi aduce copilul la camera de gardă. Alteori, copilul ajunge în convulsii la spital şi se administrează tratamentul convenţional al crizei de convulsii, cu benzodiazepine. Diazepam i.v. trebuie să fie prima opţiune terapeutică, administrat lent, în doză de 0,3-0,5 mg/kg/doză. O variantă terapeutică foarte comodă şi recent accesibilă şi în ţara noastră este produsul Desitin pentru administrare rectală, condiţionat în ambalaje de 5 şi 10 mg, care se administrează intrarectal. Se conteză pe efectul anticonvulsivant care se instalează în câteva minute, ceva mai lent decât după Diazepam i.v., sub care convulsiile pot ceda chiar în timpul administrării. Concomitent, se iau măsuri antitermice. De obicei, calea orală nu este de utilizat şi atunci se preferă administrarea de antitermic sub formă de supozitoare – Paracetamol supozitoare de 125 sau 250 mg, Eferalgan supozitoare de 80 mg sau 150 mg, Nevralgin (metamizol sodic, derivat de pirazolin) supozitoare pentru copii, Algocalmin (metamizol sodic) supozitoare pentru copii, 0,30 g, Propifenazonă supozitoare de 100 mg şi 200 mg. Se poate recurge şi la mijloace fizice de scădere a temperaturii (împachetări reci, baie caldă prelungită, progresiv răcită). Toate aceste măsuri sunt de obicei eficiente în convulsiile febrile autentice şi rezolvă situaţia. În cazuri rare, convulsiile febrile complexe se prelungesc şi se comportă ca un status epileptic produs de hiperpirexie. În acest caz, tratamentul se suprapune peste cel descris la statusul epileptic.

Tratamentul profilactic al recidivelor crizelor de convulsii. Convulsiile febrile au tendinţa la recidivă, ceea ce îngrozeşte familia, care solicită o metodă care să prevină definitiv repetarea crizei de convulsii. Tratamentul medicamentos continuu nu mai este agreat în lumea pediatrilor dacă este vorba de autentice convulsii febrile, aceste recidive neînsemnând de fapt primele crize ale unei epilepsii idiopatice. Se consideră că medicaţia anticonvulsivantă clasică (fenobarbital sau acid valproic) administrată timp îndelungat nu este justificată nici ca preţ şi nici ca riscuri. Atitudinea cea mai acceptată în prezent este educarea familiilor, care vor trebui să vegheze cu mijloace antitermice care să împiedice creşterile bruşte de temperatură, să administreze în perioadele febrile, timp de câteva zile, tratament profilactic cu Diazepam oral 0,5-1 mg/kg/zi, în 3-4 prize zilnice sau, mai eficient, mai sigur şi mai liniştitor pentru familia anxioasă, să aibă la îndemână la domiciliu produsul Desitin, în doză corespunzătoare greutăţii copilului, pe care să îl administreze intrarectal la nevoie.

PARALIZIILE CEREBRALE

Definiţie. Anomalii motorii şi de postură, ca rezultat al afectării SNC. Caracterul neprogresiv al manifestărilor este o trăsătură principală. Injuria sistemului nervos are loc în perioada vieţii fetale, *intrapartum* sau perinatal, dar tabloul clinic este definit doar la 3-5 ani.

Deficitul motor se asociază frecvent cu tulburări ale funcţiei cognitive, senzoriale sau de comunicare, de aceea abordarea multidisciplinară a terapiei acestor cazuri conduce la maximalizarea potenţialului acestor copii. Deşi neprogresiv prin definiţie, creşterea, dezvoltarea şi efectul educaţiei schimbă tabloul clinic al paraliziei cerebrale la examinări succesive.

Clasificarea paraliziilor cerebrale se face pe criterii clinice, etiologice sau neuropatologice, dar nici una nu poate satisface toate exigenţele, existând discrepanţe între natura afectării creierului şi tabloul clinic.

Cea mai cunoscută clasificare (cea suedeză) împarte deficitul motor al paraliziilor cerebrale în:

1. Spastic (27% din totalul cazurilor; 21% sunt diplegii şi 21% sunt hemiplegii spastice, restul sunt tetraplegii);
2. Diskinetic, cu manifestări dominante coreoatetozice – existând variate modificări de tonus – distonii;
3. Ataxic (13%);
4. Mixt.

Formele spastice şi cele diskinetice sunt cele mai frecvente.

Formele spastice. Diplegia cuprinde în special membrele inferioare şi a fost descrisă sub numele de boala Little. Hemiplegia afectează jumătate de corp, cu interesarea predominantă a membrului superior (fig 15.12.) Tetraplegia afectează toate membrele, dar mai grav membrele inferioare.

Formele diskinetice sunt definite prin tipurile de mişcări anormale. Coreoatetoza afectează extremităţile distale şi în special membrele superioare. Se asociază grimase faciale şi dificultăţi oromotorii. Mişcările involuntare se accentuează emoţional sau voliţional şi sunt evidente abia după vârsta de 2 ani.

Formele ataxice au toatc caracterele sindromului cerebelos: mers cu baza de susţinere lărgită, dismetrie, titubare.

Etiologie. Cea mai frecventă cauză a paraliziilor cerebrale o reprezintă agresiunea hipoxic-ischemică perinatală şi prematuritatea severă. Riscul de paralizie cerebrală este de 20 de ori mai mare la un prematur cu greutatea sub 1.500 g şi de 200 de ori mai mare la un nou născut cu asfixie severă la naştere (scorul Apgar sub 3), decât la nou-născutul normal. O parte dintre copiii cu asfixie la naştere prezintă şi malformaţii cerebrale, deci anomaliile de dezvoltare a SNC preced momentul naşterii la mulţi copii cu paralizii cerebrale.

Chiar după excluderea tuturor cauzelor posibile, se constată că, în 25% dintre cazuri, cauza nu poate fi bine definită.

Prematuritatea este adesea incriminată drept cauză, riscul paraliziei cerebrale crescând cu cât greutatea la naştere este mai mică. Riscul este de 3,4% la o greutate

Fig. 15.12. Paralizie cerebrală, formă spastică. În timpul mersului este evidentă hemipareza stângă. Copilul mai prezintă retard mental, strabism, spasme în flexie în perioada de sugar.

de 2.500 g, de 13,9% pentru greutatea de 1.500-2.500 g şi creşte brusc la 90,4% pentru prematuri sub 1.500 g. Prematurii dezvoltă cel mai frecvent diplegie spastică, deoarece hemoragia se localizează în matricea germinală, foarte aproape de fibrele fasciculului piramidal pentru membrele inferioare.

Asfixia. Pentru foştii prematuri, se constată o relaţie strânsă între diplegia spastică şi leucomalacia periventriculară indusă prin traumă hipoxic-ischemică neonatală. Scorul Apgar mic la 5 minute după naştere creşte de asemenea riscul de paralizie cerebrală, dar s-a dovedit că doar 25% dintre copiii născuţi la termen, dar cu scor Apgar sub 7 la 5 minute după naştere dezvoltă paralizie cerebrală.

Anomaliile prenatale ale SNC care nu sunt evidente în momentul naşterii sunt probabil responsabile de o parte dintre cazuri. Astfel, hidranencefalia, porencefalia sau encefalomalacia au fost recunoscute la copiii cu paralizie cerebrală fără injurie perinatală. Sunt luate în discuţie accidente vasculare sau leziuni ischemice apărute în cursul dezvoltării creierului, dar mult anterioare momentului naşterii.

Malformaţiile cerebrale congenitale se manifestă clinic prin paralizie cerebrală, cel mai frecvent ca tetraplegie spastică. Între acestea trebuie citate lissencefalia, pachigiria şi agenezia corpului calos. Asocierea dismorfismului facial nu este obligatorie.

Encefalopatia hiperbilirubinemică (icterul nuclear) în perioada de nou născut evoluează ca mişcări coreoatetozice, surditate neurosenzorială, paralizie de nervi oculomotori şi displazia smalţului dentar, toate aceste alterări realizând o tetradă recunoscută.

Cauzele genetice sunt rar implicate, dar 1/3 dintre paraliziile cerebrale ataxice se transmit ca un caracter autozomal recesiv.

Infecţiile congenitale (rubeola, infecţia cu CMV) capabile să interfere dezvoltarea SN se pot însoţi de paralizii cerebrale.

Infecţiile postnatale – meningite neonatale bacteriene sau virale – pot avea ca efect paralizia cerebrală.

Manifestările clinice. Diagnosticul de paralizie cerebrală este greu de susţinut în primele luni de viaţă. Vor fi urmăriţi copiii din categoria cu risc crescut şi se vor observa: somnolenţa excesivă după naştere, asociată sau nu cu tulburări de deglutiţie, dificultate de alimentaţie sau iritabilitate deosebită (ţipătul excesiv), ţipăt foarte ascuţit, întârzierea în ţinerea capului, lipsa de interes pentru mediu, întârzierea în obţinerea unei relaţii de comunicare cu mama, poziţia neobişnuită, mişcări asimetrice.

Mai târziu, la sugarul mare, devine evidentă lipsa de achiziţii a performanţelor motorii, care sunt întârziate şi deviante. Imposibilitatea folosirii mâinii în mod activ la 4-5 luni, imposibilitatea poziţiei şezând după 6 luni trebuie să trezească atenţia. În 43% dintre cazuri, diagnosticul este evocat la 6 luni şi la 70% dintre copii la 1 an. Sunt cazuri în care diagnosticul este evocat abia spre vârsta de 2 ani. Copiii cu disfuncţii corticale care asociază tulburări de vorbire, atenţie şi defect de limbaj sunt detectaţi uneori abia la şcoală.

Diagnosticul este posibil prin excluderea bolilor neurologice, neurodegenerative, musculare sau a retardului mental de alte cauze.

Majoritatea copiilor cu paralizie cerebrală nu au numai deficit motor sau de postură ci şi tulburări cognitive, deficite senzoriale, tulburări de comunicare, tulburări de alimentaţie, de comportament şi emoţionale. Convulsiile sunt frecvent asociate şi, cu cât deficitul motor este mai sever, cu atât probabilitatea unor tulburări asociate afectării SN este mai mare.

Aproximativ 2/3 dintre copiii cu paralizii cerebrale au retard mental asociat şi, chiar dacă au o inteligenţă normală, suferă de dificultăţi de învăţare. Copiii cu hemiplegie au de obicei dezvoltare intelectuală normală (> 60% au inteligenţa normală), în schimb doar 25% dintre copiii cu tetraplegie spastică se bucură de aceleaşi performanţe. În 50% dintre cazuri retardul mental asociat este etichetat ca sever.

Deficitele senzoriale cel mai frecvent asociate se referă la auz şi văz. Deficitele vizuale constau din vicii de refracţie, ambliopie, nistagmus şi mai ales strabism (50%) (fig. 15.13.). Pierderea auzului este semnalată la 10% dintre copiii cu paralizie cerebrală, iar tulburările de vorbire (de cauză motorie) tulbură comunicarea verbală. Sindroamele extrapiramidale se asociază cu dizartrie.

Tulburările de alimentare (incoordonare motorie, tulburări de deglutiţie, mişcări de propulsie a limbii) conduc la tulburări de creştere, prin aport alimentar inadecvat, ca şi prin imposibilitatea de a comunica foamea anturajului.

Convulsiile apar la 1/3 dintre cazurile de paralizii cerebrale, mai ales în hemiplegia spastică (50-70%) şi mai rar în coreoatetoză. Cele mai frecvente convulsii sunt tonico-clonice, apar spre vârsta de 2 ani; pot fi şi convulsii parţiale.

Dintre tulburările de comportament mai frecvent întâlnite se pot cita deficite de atenţie, impulsivitate, violenţă, hiperactivitate, labilitate emoţională, iar la adolescenţă stări depresive, hiperdependenţă, comportamente sexuale aberante. În formele cu retard mental sever, stereotipiile şi automutilarea sunt frecvent întâlnite.

Fig. 15.13. Retard mental la un sugar de 11 luni cu paralizie cerebrală prin factori intranatali şi perinatali. Se remarcă expresia tâmpă a feţei, uşor strabism convergent.

Examenul neurologic obiectivează semnele piramidale în formele spastice ale paraliziei cerebrale, ROT vii, hiperchinetice, reflexul Babinski prezent. Nu este surprinzător să se întâlnească reflexe arhaice (Moro) la o vârstă la care acestea ar fi trebuit să dispară.

Formele extrapiramidale sunt de obicei simetrice şi semnul roţii dinţate este adesea pus în evidenţă.

În afara examenului clinic, EEG, electromiograma, examenul fundului de ochi şi mai ales tomografia computerizată a SNC fac parte dintre metodele de evaluare obiectivă a bolnavului. Atrofia corticală este cel mai frecvent întâlnită la copiii cu spasticitate (tetraplegie sau hemiplegie spastică).

Tratament. Convulsiile se vor trata farmacologic. Medicaţia antiepileptică este în general eficientă. Se pot utiliza derivate de benzodiazepine pentru a interfera spasticitatea. Pentru deficitele motorii şi de postură, se vor utiliza fizioterapia şi gimnastica medicală. Dacă este posibil, înotul şi dansul vor completa asistenţa copilului. Serviciile logopezilor (*speech therapists*) sunt de neînlocuit pentru a ameliora comunicarea verbală a acestor copii. Foarte multe deformări vor fi rezolvate de ortoped sau chirurg sau chiar de neurochirurgi (rizotomie dorsală selectivă). Asocierea familiei în ducerea la îndeplinire a acestui plan terapeutic complex este obligatorie. Dacă ei nu sunt implicaţi emoţional (şi financiar), orice efort medical este sortit eşecului. 90% dintre bolnavi ating vârsta adultă, dar copilul care nu a reuşit să meargă singur până la 6 ani este greu de presupus că va mai merge independent vreodată.

SINDROMUL HIPOTON

Sindromul hipoton se caracterizează prin diminuarea, de obicei marcată, a tonusului şi a activităţii musculare spontane şi voluntare, realizând aspectul clinic de copil „moale" (*floppy infant*), în condiţiile unei stări de conştienţă normală.

Afectarea poate interesa în grade variate musculatura axială ori pe cea a membrelor sau poate fi generalizată.

Hipotonia poate fi depistată ocazional, în cursul unui examen clinic general al sugarului, pentru o altă afecţiune sau când acesta este adus la medic special pentru o serie de manifestări legate de hipotonie. Mama relatează că sugarul este „moale", ca o „păpuşă de cârpă" sau că observă întârziere în achiziţiile motorii (susţinerea capului, menţinerea în şezut sau în picioare).

Diagnosticul hipotoniei poate fi uneori dificil, mai ales când aceasta este doar moderată, deoarece subiectivismul examinatorului intervine în mare măsură, tonusul muscular nefiind precis măsurabil. Hipotonia este apreciată raportat la ceea ce se acceptă în general a fi tonus normal pentru diferite vârste ale sugarului. Hipotoniile severe sunt uşor de diagnosticat chiar de la inspecţia bolnavului; frapează imobilitatea acestuia şi absenţa mişcărilor spontane.

Inspecţia sugarului culcat în decubit dorsal poate evidenţia hipotonia marcată a membrelor: membrele superioare stau imobile de-a lungul trunchiului, pe faţa lor dorsală; mai ales membrele inferioare au o poziţie evocatoare, stau imobile, pe faţa lor externă, coapsele în abducţie şi rotaţie externă, gambele de obicei în flexie faţă de coapse, aşezate pe faţa lor externă. Palparea maselor musculare la sugar este adesea dificilă din cauza grosimii ţesutului adipos subcutanat, ceea ce împiedică aprecierea consistenţei muşchilor (anormal de scăzută). Tonusul muscular se măsoară prin gradul de rezistenţă a muşchiului la întindere. El se apreciază la sugar prin două tipuri de manevre:

a. observarea amplitudinii balansului provocat pasiv prin mişcări alternative rapide impuse la nivelul unei articulaţii (pumn, coxofemurală);
b. mobilizarea repetată şi cu viteze diferite a unor segmente de membre, în raport cu segmentul adiacent menţinut fix şi aprecierea rezistenţei întâmpinate.

Principalele boli care determină hipotonie persistentă sunt enumerate în tabelul 15.5.

Amiotrofia spinală progresivă – ASP (atrofia musculară spinală infantilă)

Definiţie. ASP este o boală genetică cu transmitere autozomal recesivă, caracterizată prin leziuni degenerative ale neuronilor motori din coarnele anterioare ale măduvei.

Au fost distinse două forme clinice de ASP:
- tipul I (boala Werdnig-Hoffmann);

Tabel 15.5. Etiologia sindromului hipoton

1. Boli ale SNC
   - Diplegia atonă
   - Ataxia cerebeloasă congenitală
   - Icter nuclear (sechele)
   - Sindrom Down
   - Sindrom oculo-cerebro-renal (Lowe)
   - Lipidoze cerebrale
   - Sindrom Prader Willi
2. Boli ale măduvei spinale
   - Spina bifidă cu mielomeningocel (fig. 15.14.)
   - Traumatisme
   - Amiotrofia spinală progresivă (boala Werdnig-Hoffmann)
3. Boli ale nervilor periferici
   - Poliradiculonevrite (Guillain-Barré)
   - Disautonomie familială
   - Neuropatie senzorială congenitală
4. Boli ale joncţiunii neuromusculare
   - Miastenia gravis
   - Botulism infantil
5. Boli musculare
   - Distrofia musculară congenitală
   - Distrofia miotonică
   - Glicogenoza (boala Pompe)

Fig. 15.14. Spina bifida cu mielomeningocel lombo-sacrat. Copilul are hipotonie importantă la nivelul membrelor inferioare (paralizie flască) şi sindrom de „coadă de cal", cu tulburări sfincteriene, areflexie osteotendinoasă.

- tipul II care se diferenţiază prin vârsta de debut, tablou clinic şi prognostic. În aceeaşi familie, subiecţii afectaţi prezintă, de regulă, acelaşi tip de boală.

Frecvenţa tipului I este de aproximativ 1/25.000 naşteri. Tipul II este mai rar. Nu există predominenţă de sex.

Histopatologic se remarcă modificări neuro-musculare:
- rarefierea neuronilor din coarnele anterioare ale măduvei; motoneuronii restanţi prezintă leziuni degenerative;
- leziunile musculare sunt secundare şi traduc procesul de denervare. Cea mai mare parte a fasciculelor musculare sunt atrofiate (atrofie neurogenă fasciculară), cu fibre musculare de talie mică, cu nucleu lateral. Se observă însă şi insule de fibre musculare de talie normală sau crescută. Distribuţia de fibre musculoatrofice dispersate printre insule de fibre hipertrofiate este sugestivă pentru atrofia unităţii motorii.

Boala Werdnig-Hoffmann (ASP tip I)

Reprezintă 2/3 dintre toate cazurile de ASP.

Manifestări clinice. Debutul bolii este precoce, uneori intrauterin (absenţa mişcărilor fetale în ultimul trimestru

de sarcină), iar tulburările caracteristice pot fi prezente de la naştere (detresa respiratorie neonatală). Aceasta se întâlneşte la aproximativ jumătate dintre cazurile cu debut înaintea vârstei de 6 luni. În celelalte cazuri, semnele iniţiale apar înaintea vârstei de 5 luni (95%). Atenţia este atrasă de diminuarea amplitudinii mişcărilor spontane, care afectează la început rădăcina membrelor inferioare, apoi a celor superioare. Tabloul clinic complet este realizat către vârsta de 6 luni, cu deficit motor major, bilateral, simetric, cu aspect tipic pentru sindromul de neuron motor periferic, pentru care boala este un prototip de descriere. Sugarul are poziţie „de batracian", cu coapsele în abducţie şi rotaţie externă, braţele în abducţie şi rotaţie internă, antebraţele în pronaţie. Nu există, practic, motilitate spontană; aceasta este redusă la mici mişcări ale degetelor (fig. 15.15.). Examenul clinic confirmă afectarea nervoasă periferică: paralizie predominent la rădăcina membrelor, hipotonie marcată, atrofie musculară (adesea mascată de ţesutul adipos subcutanat), *abolirea reflexelor osteotendinoase*. Rareori, pot fi depistate fasciculaţii musculare. Afectarea motilităţii axiale nu este la fel de importantă. Ea se manifestă prin hipotonia cefei (cap balant), vizibilă când sugarul este ţinut în poziţie verticală. Paralizia muşchilor intercostali şi a musculaturii peretelui abdominal este responsabilă de ţipătul slab, efort de tuse ineficient şi anomalii ale cineticii respiratorii traduse prin aspirarea toracelui şi proeminenţa abdomenului în inspir (mişcare paradoxală de balans toraco-abdominal).

Prin afectarea nervului hipoglos apar tulburări de deglutiţie. Bolnavul are nivel intelectual normal, nu are tulburări senzitive sau sfincteriene, dar imobilitatea muşchilor feţei (afectarea nucleului motor al nervului facial) îi dă un „aer indiferent".

Evoluţia bolii este gravă. Pot apărea retracţii tendinoase care generează deformări: picior *varus eqvin*, anchiloza în semiflexie a genunchilor şi coatelor şi, constant, scolioza severă ireductibilă. Bolnavii evoluează spre insuficienţă respiratorie. Tulburările de deglutiţie favorizează aspirarea alimentelor şi ineficienţa tusei duce la acumularea secreţiilor în căile respiratorii, atelectazii şi infecţii bronhopulmonare recurente. Moartea survine în 60% dintre cazuri înaintea vârstei de 1 an şi în 95% înaintea vârstei de 18 luni, prin insuficienţă respiratorie progresivă secundară tulburărilor de ventilaţie şi bronhopneumonie ca eveniment final, care precipită decesul.

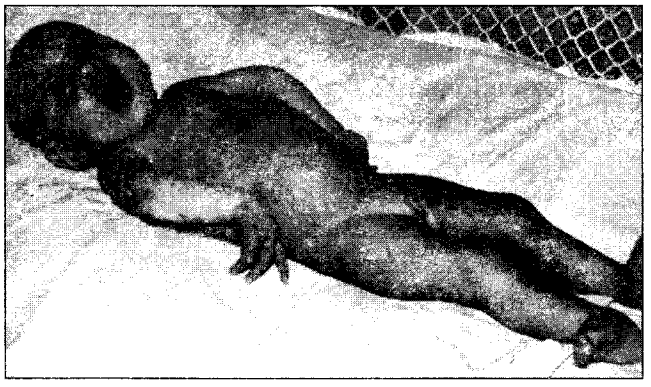


Fig. 15.15. Boală Werdnig-Hoffman. Sugar în vârstă de 3 luni. Se remarcă poziţia tipică, cu imobilitatea trunchiului şi membrelor. Sunt posibile mişcări de mică amplitudine la nivelul degetelor mâinii. Picioarele în poziţie de talus valgus. Atrofiile musculare sunt mascate de ţesutul adipos, relativ bine reprezentat.

Amiotrofia spinală progresivă tip II

ASP tip II debutează de obicei după vârsta de 6 luni (până la 1 an), dar tabloul clinic complet al deficitului motor este realizat în jurul vârstei de 2 ani. Acesta este asemănător cu cel din tipul I, dar nu are gravitatea precoce a acestuia. Manifestările clinice sunt cu atât mai puţin severe, cu cât debutul este mai tardiv, iar afectarea respiratorie este mai puţin marcată şi survine mai târziu. Retracţiile tendinoase sunt mai frecvent întâlnite şi stau la originea deformării membrelor, care agravează prognosticul funcţional. Scolioza gravă domină tabloul clinic în prima copilărie (fig. 15.16. – A şi B). Evoluţia bolii este mai lentă, putându-se observa o oarecare stabilizare cu vârsta, dar moartea survine mai devreme sau mai târziu (maximum de vârstă: 30 de ani) prin insuficienţă respiratorie sau cardiorespiratorie acută.

Examene paraclinice şi de laborator. Două examene sunt definitorii pentru precizarea diagnosticului:

- electromiograma (EMG) demonstrează în mod tipic traseu de atrofie neurogenă. Viteza de conducere nervoasă este normală;
- biopsia musculară oferă datele tipice descrise la examenul histopatologic.

LCR şi electroencefalograma nu prezintă modificări. Enzimele serice „musculare" (CPK) sunt normale în ASP tip I, uneori variabil crescute în ASP tip II.

Diagnostic diferenţial – vezi tabel 15.5.

Tratament. Nu există tratament etiologic. Boala are istoric natural scurt (în special tipul I). Se au în vedere măsuri terapeutice suportive, prevenirea şi tratarea infecţiilor respiratorii, tratamentul ortopedic sau chirurgical al retracţiilor tendinoase.

Pentru evitarea repetabilităţii cazurilor în familie, este util sfatul genetic (boală autozomal recesivă cu risc de recurenţă în fratrie de 25%).

SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE INTRACRANIANĂ

Creierul are o situaţie particulară, fiind conţinut într-un spaţiu rigid alcătuit din oasele cutiei craniene. Presiunea intracraniană este rezultanta interacţiunilor dintre cele trei componente ale conţinutului cutiei craniene, şi anume: creier, lichid cefalo-rahidian (LCR) şi sângele din vasele

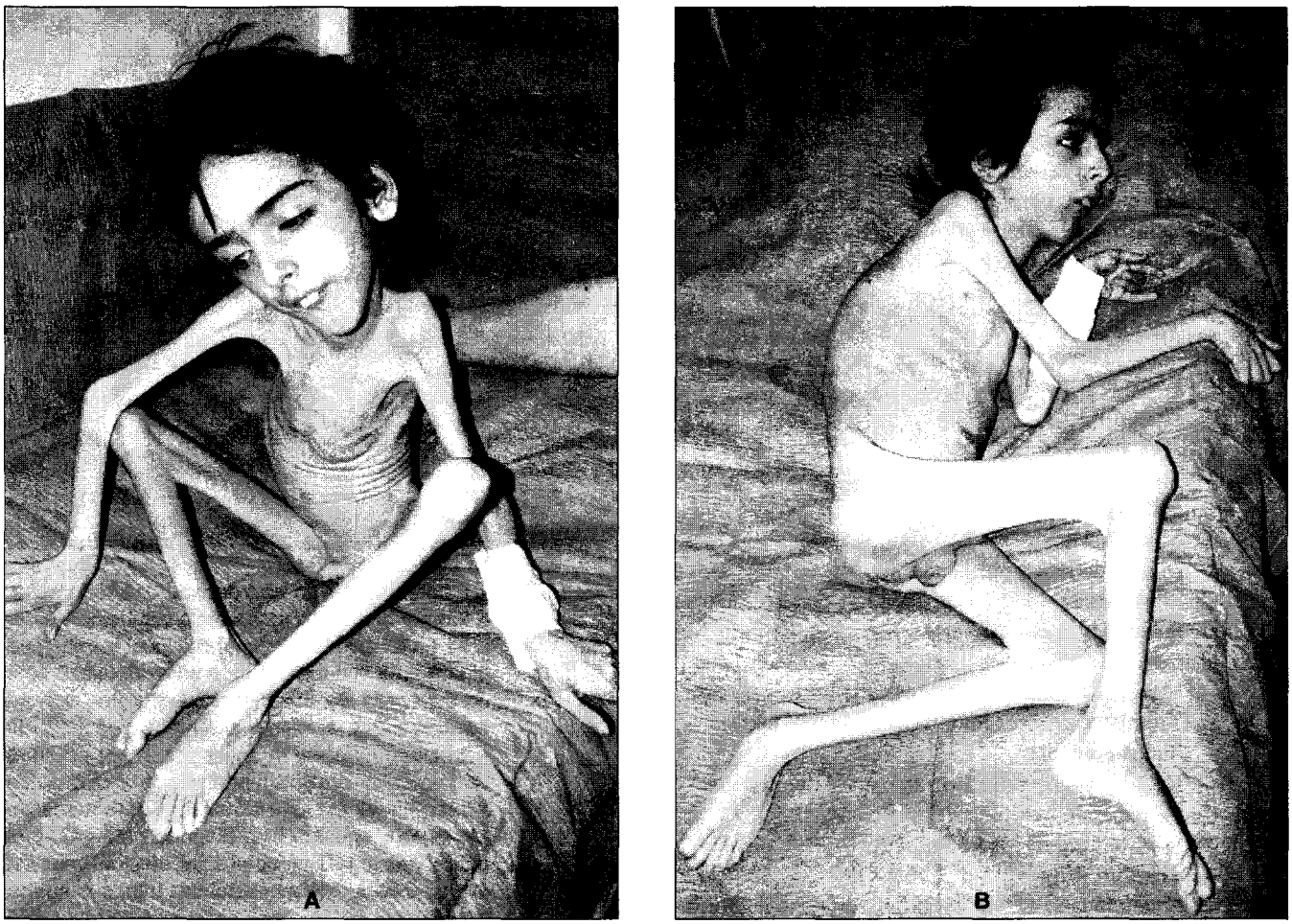


Fig. 15.16. A şi B. Amiotrofie spinală tip II într-un caz cu debut în jurul vârstei de 1 an. Pacientul din imagine are vârsta de 9 ani, este complet imobilizat la pat, prezintă atrofii musculare impresionante, scolioză severă cu deformarea toracelui. Nu poate sta în şezut decât sprijinit.

cerebrale. HIC apare prin creşterea volumului spaţiilor situate în afara creierului (epidural, subdural sau subarahnoidian) sau din interiorul lui (patul vascular intracranian, LCR conţinut în sistemul ventricular şi substanţa cerebrală însăşi). Pentru ca HIC să nu se dezvolte, creşterea de volum a unui compartiment se însoţeşte de reducerea volumului compartimentelor din vecinătate.

Iniţial intervin mecanisme compensatoare care, dacă sunt depăşite, permit instalarea HIC. Această limită este uşor de depăşit, în special la vârstele mici sau în cazul în care cauzele de HIC s-au instalat prea rapid, nelăsând timp mecanismelor adaptative să intre în joc. Sugarul dispune de avantajul fontanelelor şi suturilor, care permit variaţii de volum fără variaţii de presiune (în anumite limite şi dacă modificările de volum nu sunt prea brutale).

Patogenia HIC. Toate cele 3 spaţii intracraniene îşi pot modifica volumul, cu repercusiuni asupra zonelor vecine, şi anume LCR, fluxul vascular cerebral şi substanţa nervoasă.

LCR este secretat la nivelul plexurilor coroide (1/3), dar şi la nivelul ependimului ventricular, apeductului Sylvius, spaţiilor subarahnoidiene. Volumul LCR este apreciat la cca 100 ml între 4-13 ani (adultul are 90-150 ml). Ritmul de secreţie este de 0,35 ml/minut (500 ml/zi) ceea ce demonstrează un *turnover* foarte rapid (5 ori/zi). Presiunea LCR se supune factorilor vasculari (presiune arterială şi venoasă) şi hidrostatici. Tulburarea circulaţiei LCR poate fi cauză de HIC.

Etiologia HIC este sintetizată în tabelul 15.6.

Fluxul arterial cerebral este de 57 ml/100 g de creier (15% din debitul cardiac, deşi creierul reprezintă 2-3% din greutate). Fluxul sanguin cerebral depinde de gradientul fluxului cerebral (diferenţa dintre presiunea arterială şi cea venoasă), precum şi de rezistenţa vasculară cerebrală. Dacă presiunea fluxului cerebral scade sub 35 mmHg (la o presiune sistemică de 50-70 mmHg), se instalează starea de inconştienţă. Rezistenţa vasculară cerebrală se modifică prin mecanisme de autoreglare. Hipercapnia (caracteristica insuficienţei respiratorii) conduce la vasodilataţie, cu creşterea fluxului cerebral cu aproape 75%.

Acelaşi efect îl are şi hipoxia severă. Din contră, hiperventilaţia (reducerea pCO_2) realizează vasoconstricţie.

Volumul substanţei cerebrale se poate modifica prin acumulare anormală de lichid în ţesutul cerebral, fie intracelular, fie extracelular. Aceasta este caracteristică

Tabel 15.6. Cauze de hipertensiune intracraniană la copil.

1. ***Cauze neurochirurgicale: procese expansive intracraniene***
   a. Tumori cerebrale primitive (fig. 15.17.)
   b. Metastaze cerebrale
   c. Abces cerebral (inclusiv micotic)
   d. Tuberculom cerebral
   e. Parazitoze cerebrale:
      - Chist hidatic (*T. echinococcus*)
      - Cisticercoza (*T. solium*)
      - Toxocaroza (*Toxocara cani, cati*)
   f. Hematom:
      - Posttraumatic
      - Hemofilie
   g. Chist arahnoidian
   h. Malformaţii:
      - Hidrocefalie congenitală
      - Sindrom Dandy-Walker
      - Malformaţie Arnold-Chiari
   i. Craniostenoza
2. ***Cauze medicale: pseudotumor cerebri***
   a. Cauze locale
      - Meningite, encefalite, arahnoidite intracraniene
      - Tromboză de sinus longitudinal superior sau lateral
      - Status convulsiv
      - Radioterapia cerebrală (tratamentul neoplaziilor)
   b. Cauze generale
      - Sindrom hipoxic la nou născut
      - Sindrom Reye
      - Encefalopatie hipertensivă (feocromocitom, glomerulonefrită)
      - Secreţie inadecvată de ADH (sindrom Schwartz-Bartter)
      - Medicamente: vitamina A, acid nalidixic, tetraciclina
      - Intoxicaţii, inclusiv intoxicaţia cu apă (hiperhidratare iatrogenă)
      - Cauze metabolice: boala Addison, acidocetoza diabetică, hipoparatiroidism, hiponatremie
3. ***Idiopatic***

Fig. 15.17. CT cerebral într-un caz de scleroză tuberoasă. Se remarcă dilataţie moderată a ventriculilor cerebrali, un tubercul ependimar calcificat în imaginea din dreapta şi o tumoră care se evidenţiază bine cu substanţa de contrast. Intraoperator, tumora se dovedeşte a fi astrocitom. Diagnosticul de astrocitom cerebral în acest caz a fost pus fără ca bolnavul să prezinte fenomene de hipertensiune intracraniană, în ciuda dimensiunilor remarcabile ale tumorii, aceasta fiind diagnosticată în cadrul unui screening CT cerebral activ, efectuat în cadrul evaluării periodice a acestui caz aflat sub supraveghere clinică. Postoperator, evoluţie favorabilă (la 5 ani de la operaţie).

stărilor de edem cerebral (EC). EC poate fi de tip vasogen (creşterea permeabilităţii vasculare cu pătrunderea lichidului din compartimentul vascular în spaţiul dintre neuroni) sau citotoxic (acumularea de lichid intracelular, prin tulburarea permeabilităţii membranei celulare). Ca tip de EC vasogenic se pot cita EC posttraumatic (traumatism mecanic, chirurgical, injuria de la naştere), EC peritumoral şi cel din procesele inflamatorii (meningite, encefalite, abcese cerebrale). EC citotoxic este de obicei difuz şi apare în hipoxie (inclusiv în asfixia neonatală) sau în intoxicaţia cu apă (hiponatremie). EC este considerat o reacţie universală, nespecifică a creierului la acţiunea unor factori diverşi. Rolul spaţiului extracelular este jucat de celula glială, la nivelul SNC neexistând un spaţiu extracelular propriu-zis (fig. 15.18.).

Manifestările clinice. Tabloul clinic al HIC este diferit în funcţie de vârsta copilului, simptomele (sugestive) neputând fi descrise de către copilul mic. Medicul trebuie să interpreteze doar semne nespecifice, dar sugestive.

Cefaleea este considerată un simptom cardinal al HIC, dar ea nu poate fi descrisă de preşcolar, unde atrag atenţia doar anorexia, iritabilitatea şi modificările de comportament. Deplasarea şi tracţiunea structurilor intracraniene este percepută ca durere, semnalată mai ales dimineaţa la trezire; se agravează în timpul manevrelor care produc HIC (schimbare bruscă de poziţie, tuse, defecare). Iniţial intermitentă, cefaleea devine persistentă şi ridică suspiciunea unui proces expansiv cerebral (formaţiune înlocuitoare de spaţiu).

Convulsiile pot fi primul semn al HIC, exprimând suferinţa cerebrală difuză sau suferinţa locală determinată de leziunea cerebrală.

Vărsăturile sunt neînsoţite de greaţă şi apar iniţial dimineaţa la sculare; nu se însoţesc de alte semne gastrointestinale. Vărsăturile neexplicate trebuie să atragă atenţia asupra unui posibil sindrom de HIC.

Creşterea perimetrului cranian este un semn întâlnit doar la sugar, dar foarte sugestiv pentru diagnosticul de hidrocefalie (asociat cu clasica privire „în apus de soare"). În mod normal, perimetrul cranian creşte cu 2 cm/lună în primele 3 luni de viaţă iar în următoarele 3

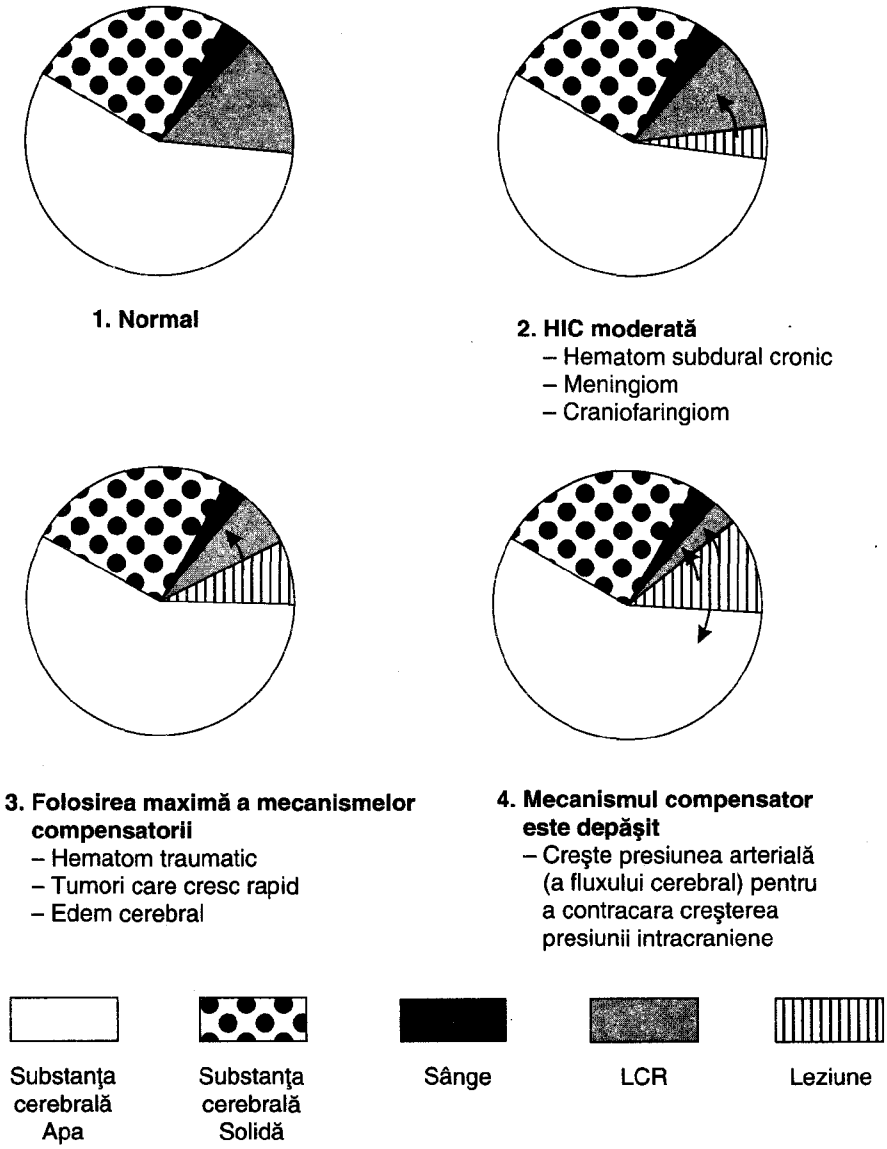


Fig. 15.18. Fiziopatologia hipertensiunii intracraniene şi intervenţia mecanismelor compensatorii.

luni cu 1 cm/lună. După vârsta de 6 luni perimetrul cranian se măreşte cu 0,5 cm/lună. Întârzierea închiderii fontanelei anterioare (după vârsta de 18 luni) trebuie considerată un semnal de alarmă.

Semnele oculare atrag şi ele atenţia asupra HIC.

Astfel, privirea „în apus de soare", vederea dublă sau chiar modificările acuităţii vizuale sunt semne sugestive, iar examenul fundului de ochi (o adevărată fereastră deschisă spre creier) poate obiectiva o serie de modificări.

Dacă HIC se instalează rapid (EC la sugari), aceste semne nu au timp să apară. Tabloul clinic este dominat de iritabilitate extremă (agitaţie) sau alterarea stării de conştienţă (coma de diferite grade de profunzime), întretăiată de convulsii (generalizate sau focale), precum şi de alterări ale semnelor vitale (crize de apnee + cianoză), tulburări ale ritmului cardiac (bradicardie) prin distorsiuni axiale ale trunchiului cerebral. În final, aceste tulburări pot evolua spre stop cardio-respirator, cauza frecventă de deces a sugarilor cu EC apărut în cadrul stărilor infecţioase grave.

Nou născuţii traumatizaţi la naştere prezintă o parte din simptomatologia EC din perioada de sugar. În primul semestru de viaţă, etiologia HIC este dominată de hidrocefalie congenitală, hematom subdural (posttraumatic sau secundar stărilor grave de deshidratare hipernatremică) şi de EC din infecţiile grave, stările hipoxice sau deshidratările hiponatremice. După primul an de viaţă, cea mai frecventă cauză de HIC o reprezintă tumorile cerebrale, în special cele de fosă cerebrală posterioară. În sfârşit, există sindromul hipertensiunii intracraniene benigne, care evoluează fără semne de localizare şi se poate datora unor cauze infecţioase („virale"), „toxice" (hipervitaminoza A, administrarea de negram sau tetraciclină sugarului mic) sau unor tulburări endocrine (menarha). Durata acestor HIC este scurtă (sub 2 săptămâni), iar evoluţia este benignă.

Tabloul clinic polimorf al HIC nu poate să aducă în discuţie decât diagnosticul de sindrom de HIC, urmând ca etiologia (de care depinde în mare măsură atitudinea terapeutică) să fie stabilită prin mijloace de investigare paraclinică.

Examene paraclinice. Nimic nu a schimbat diagnosticul paraclinic într-un domeniu medical ca introducerea CT în diagnosticul HIC. În faţa acestui examen, care *trebuie efectuat oricărui copil cu semne clinice sugestive de HIC,* valoarea celorlalte examene paraclinice păleşte. Vechea pneumoencefalografie a fost părăsită, iar semnele radiologice indirecte (separarea suturilor, impresiuni digitalice) sunt numai indicaţii suplimentare pentru practicarea CT. Diagnosticul de hidrocefalie, de tumoră cerebrală (cu precizarea localizării, întinderii şi raporturilor ei) sau de hematom subdural, pe care CT îl permite, face din această metodă un examen de neînlocuit în stabilirea etiologiei HIC la orice vârstă, începând cu perioada de nou-născut. Ecografia transfontanelară, mai ieftină şi neinvazivă, evidenţiază deplasări ale structurilor mediane, formaţiuni înlocuitoare de spaţiu sau dilataţii ventriculare, dacă se practică la sugar.

Se practică, de asemenea, examenul fundului de ochi pentru evidenţierea eventualului edem papilar (lipseşte în cazurile de HIC la sugar), atrofiei optice (caracteristica HIC veche) sau a hemoragiilor retiniene (caracteristice hematomului subdural). Corioretinita toxoplasmozică asociată hidrocefaliei sugarului impune diagnosticul de toxoplasmoză congenitală. EEG este de interes minor, cu excepţia cazurilor de leziuni supratentoriale (tumori). Traseul EEG este constant modificat, dar nu specific pentru HIC. Ceea ce nu trebuie făcut într-o suspiciune de HIC este puncţia lombară, formal contraindicată (mai ales dacă se suspectează tumoră de fosă cerebrală posterioară), deoarece există riscul de „angajare" a substanţei cerebrale prin gaura occipitală, urmată de stop cardio-respirator ireversibil.

În tabelul 15.6. sunt prezentate principalele cauze de HIC la sugar şi copil, iar în figurile 15.19. – A şi B, 15.20. – A şi B, aspecte clinice şi CT în hidrocefalie.

Tratamentul HIC. HIC este o urgenţă medico-chirurgicală.

Se poate vorbi de tratamentul medical şi chirurgical al HIC. Vom aborda aici numai metodele utilizate în practica pediatrică şi care se adresează cu precădere EC (asociat frecvent unor variate cauze de HIC sau fiind cauza principală a acesteia). Orice proces înlocuitor de spaţiu (tumoră, hematom subdural, hematom parenchimatos posttraumatic) se trimite serviciilor de neurochirurgie.

1. Restricţia aportului de lichide, mai ales pe cale parenterală, constituie o recomandare esenţială. Bolnavul comatos este dependent doar de aportul lichidian parenteral care, dacă nu este limitat la strictul necesar (50-100 ml/kg), poate deveni excesiv. Se preferă un bolnav uşor deshidratat unuia hiperhidratat, hiperhidratarea agravând EC. Se poate ajunge la această situaţie „paradoxală" dacă sugarii anterior deshidrataţi se rehidratează parenteral cu volume prea mari administrate într-un timp prea scurt. Prudenţa în volumul de lichide administrat parenteral, controlat şi prin evoluţia curbei ponderale, constituie o măsură esenţială şi eficientă în tratamentul, respectiv prevenirea EC, în special la sugarul mic.

2. Menţinerea tensiunii arteriale la valori optime. Toate stările de colaps însoţite de hipotensiune arterială agravează EC.

3. Hipotermia trebuie indusă bolnavilor cu EC post-traumatic, dar răcirea regională (împachetări reci) constituie un tratament adjuvant al EC (28-30 °C).

Fig. 15.19. Hidrocefalie. **A.** Sugar în vârstă de 3 luni. **B.** Sugar în vârstă de 9 luni. Se remarcă creşterea perimetrului cranian, predominanţa etajului superior (neurocraniu) şi, în fig. B., tendinţa la „privire în apus de soare".

Fig. 15.20. Hidranencefalie la o fetiţă în vârstă de 4 ani. **A.** Aspect clinic. **B.** Tomografie computerizată cerebrală.

4. Hiperventilaţia mecanică reduce evident HIC, prin constricţia vaselor sanguine şi scăderea fluxului sanguin cerebral. Scăderea pCO_2 de la 40 mmHg la 20 mmHg scade volumul fluxului sanguin cerebral cu 40-50%. Metoda are indicaţie în EC asociat stărilor de insuficienţă respiratorie gravă.

5. Oxigenul produce constricţia patului vascular cerebral, cu scăderea HIC. Este suficientă administrarea oxigenului hiperbar.

6. Corticosteroizii administraţi i.v. sunt consideraţi cele mai potente metode farmacologice, putând fi utilizaţi profilactic şi curativ în EC, indiferent de etiologie (peritumoral, posttraumatic). Se pare că intervin în permeabilitatea membranei neuronale şi astrocitare, acţionând asupra barierei hematoencefalice. Se preferă tratamentul cu dexametazon, dar şi hidrocortizonul hemisuccinat sau metilprednisolonul sunt utili în tratamentul EC vasogenic, unde restabilesc integritatea permeabilităţii vasculare. Dozele curente de dexametazon sunt de 1-2 mg pentru sugar, 4 mg pentru copilul mare şi 8 mg pentru adolescent (doza de încărcare), urmate de doze de întreţinere de 0,25-0,50 mg/kg/zi. Dacă nu avem la dispoziţie decât hemisuccinat de hidrocortizon, dozele vor fi între 10-20 mg/kg/zi. Corticoterapia trebuie prelungită, dacă etiologia EC nu poate fi influenţată (de ex. metastaze cerebrale).

7. Agenţii osmotic activi sunt indicaţi în special în EC citotoxic. Se pot utiliza mai multe variante, dar soluţiile de manitol sunt preferate în ţara noastră (alte variante: glicerol oral). Aceste substanţe hiperosmolare acţionează mai rapid decât corticoizii. Doza recomandată este de 1,5-3 g/kg/zi din soluţii de manitol 20%. Se administrează în PEV, la interval de 6 ore, durata de acţiune fiind apreciată la 3-8 ore. Se notează o posibilă creştere secundară a HIC. Mecanismul de acţiune este cel al gradientului osmotic între spaţiul intracelular şi extracelular, manitolul fiind formal contraindicat în insuficienţa renală acută şi hemoragia intracraniană, pe care le poate agrava prin vasodilataţie (contraindicaţie formală la nou născut).

TOXICOLOGIE CLINICĂ

GENERALITĂŢI

Intoxicaţiile acute ale copilului reprezintă o problemă de o deosebită importanţă pentru practica pediatrică, atât din cauza frecvenţei, cât şi a gravităţii lor. Intoxicaţiile acute sunt responsabile de un număr relativ mic de decese la vârsta pediatrică dar reprezintă una dintre marile urgenţe medicale la copil. O treime din intoxicaţiile acute cu sfârşit letal apar la copil, iar dintre acestea aproximativ 4/5 la copiii între 1 şi 5 ani. Se estimează că intoxicaţiile neletale sunt de 100-150 de ori mai frecvente.

Mai mult de 90% dintre intoxicaţiile copilului apar la domiciliu şi majoritatea sunt determinate de o singură substanţă.

Ingestia este cea mai frecventă cale de pătrundere a toxicului în organism (75% dintre cazuri), fiecare dintre celelalte căi de pătrundere (cutanată, respiratorie, oftalmică) fiind implicate doar în câte 6% dintre cazuri.

Majoritatea statisticilor evidenţiază că 80-85% dintre intoxicaţiile acute ale copilului apar sub vârsta de 5 ani, vârful de incidenţă fiind între 1 an şi jumătate şi 3 ani. Intoxicaţiile copilului sub vârsta de un an sunt produse, în marea majoritate a cazurilor, de medicamente, prin supradozaj sau folosirea necorespunzătoare a acestora, în timp ce la copilul mic şi preşcolar, spiritul explorator, curiozitatea şi hiperkinezia îl fac să ingere medicamente aflate în farmacia familiei sau diferite substanţe de uz casnic, cosmetice, dezinfectante şi alte produse accesibile. Intoxicaţiile copilului sub vârsta de 5 ani sunt rezultatul ingestiei accidentale. La adolescenţi, încercările de suicid sunt pe primul plan ca frecvenţă, fiind întâlnite de obicei în familiile dezorganizate, cu climat de insecuritate, situaţii în care actul de intoxicaţie voluntară este adesea repetat.

Sub vârsta de 5 ani, intoxicaţiile sunt mai frecvente la băieţi.

Dintre intoxicaţiile medicamentoase (prin ingestie), cele mai des întâlnite sunt cu: aspirină, paracetamol, barbiturice, antidepresive triciclice, antihistaminice, antihipertensive, analgezice, tranchilizante, vitamine şi formule medicamentoase care conţin fier. Adesea suntem confruntaţi cu ingestii polimedicamentoase sau cu ingestia unor medicamente în compoziţia cărora se află mai multe substanţe dintre cele menţionate.

Substanţele de uz gospodăresc întâlnite cel mai frecvent în etiologia intoxicaţiilor acute ale copilului sunt: săpunul, detergenţii, produsele de curăţat şi albit rufe, leşia şi alte substanţe alcaline, corozive, lacuri, vopsele, produse petroliere (gaz, benzină, petrosin ş.a.), insecticide şi pesticide, substanţe organofosforate şi organoclorurate, produse de cosmetică, substanţe utilizate pentru automobile (antigel, lichid de frână).

Studii asupra epidemiologiei intoxicaţiilor acute la copil, efectuate de instituţii specializate (ex. *National Clearing House for Poison Control Center* din SUA) evidenţiază faptul că frecvenţa şi etiologia intoxicaţiilor acute sunt diferite în mediul rural şi cel urban. Astfel, în mediul urban, sunt mai frecvente intoxicaţiile cu medicamente, produse cosmetice, detergenţi, în timp ce în mediul rural sunt mai frecvente cele cu insectofungicide, gaz, leşie, plante.

S-a constatat că nu există variaţii semnificative de la an la an în ceea ce priveşte numărul şi etiologia intoxicaţiilor, precum şi faptul că intoxicaţiile cu medicamente, produse petroliere şi pesticide nu prezintă variaţii sezoniere.

Se consideră, pe bună dreptate, că intoxicaţia acută a copilului este o „boală" a familiei, majoritatea autorilor încadrând-o în sindromul, foarte cuprinzător, de „copil neglijat" (*neglect and abused child*). Aceasta scoate cu în evidenţă responsabilitatea majoră care revine adulţilor, în primul rând familiei, dar nu numai acesteia, în prevenirea intoxicaţiilor copilului.

Prin „toxic" se înţelege orice substanţă sau compus chimic exogen care – pătruns în organism pe diferite căi – provoacă alterări funcţionale şi structurale la nivel celular, care se exprimă pe plan clinic printr-o stare patologică. Noţiunea de substanţă toxică include şi relaţia dintre toxic şi organismul cu care acesta a venit în contact, răspunsul (reacţia) organismului la acţiunea toxicului. Toxicitatea se manifestă prin alterări metabolice, histochimice, morfopatologice şi clinice, strâns legate de mecanismul patogenic prin care a acţionat toxicul. Toxicitatea unei substanţe este determinată de o multitudine de factori: proprietăţile fizice şi chimice, doza, concentraţia, calea şi viteza de pătrundere, vârsta intoxicatului, greutatea sa corporală etc.

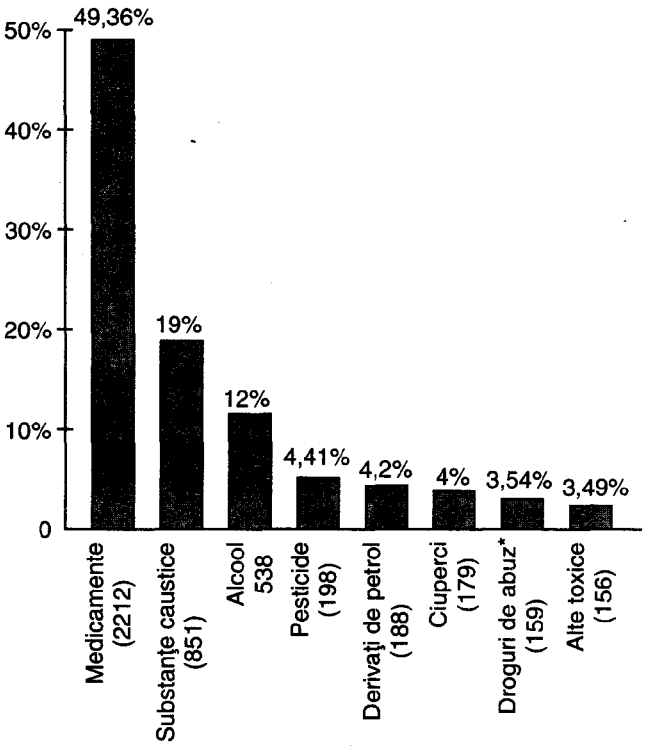
Doza este factorul cel mai important care determină toxicitatea unei substanţe. În cazul ingestiei de substanţe toxice, trebuie făcută distincţia între doza ingerată şi doza

absorbită, respectiv cantitatea de toxic pătrunsă în sânge, lichidul interstiţial şi celule.

Intoxicaţia copilului diferă de cea a adultului în trei privinţe: caracterul primei este, cel mai adesea, accidental; la copil, descoperirea (depistarea) este precoce; toxicitatea uneia şi aceleiaşi substanţe este mai mare la copil, dar acesta răspunde favorabil la tratament în proporţie mai mare decât adultul, datorită organismului lipsit de tare, ceea ce face ca mortalitatea prin intoxicaţii la copil să fie mai mică decât a adultului (aproximativ 0,5% din totalul copiilor intoxicaţi). Fiind vorba despre intoxicaţii accidentale, dozele ingerate sunt de obicei mai mici decât dozele „voluntare" în scop de suicid, care domină această patologie a adultului.

Elementul cel mai important de prognostic favorabil în intoxicaţiile acute ale copilului constă în depistarea precoce, de care trebuie „să profităm şi să nu pierdem momente preţioase în gesturi inutile". Conduita în faţa unei intoxicaţii acute este guvernată de două „reguli de aur":

- orice suspiciune de intoxicaţie trebuie considerată ca intoxicaţie adevărată şi, în consecinţă, să se acţioneze fără ezitare;
- trebuie câştigat timp; fiecare minut pierdut reprezintă o cantitate în plus de toxic absorbit, mai ales atunci când calea de pătrundere a fost digestivă.



* Aceste substanţe au apărut în statistică numai în ultimii 2 ani (2000-2001)

Fig. 16.1. Etiologia intoxicaţiilor acute la bolnavii internaţi în secţia de toxicologie clinică a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu" într-o perioadă de 5 ani (1997-2001). Numărul total de cazuri: 4498.

EPIDEMIOLOGIA INTOXICAŢIILOR ACUTE LA COPIL

Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu" din Bucureşti are în structură o secţie de toxicologie clinică pediatrică, singura din Capitală şi cea mai mare din ţară. În această secţie sunt internaţi anual peste 900 de pacienţi de vârstă pediatrică cu intoxicaţii acute, cu predominenţă intoxicaţii accidentale (tabel 16.1.). Trebuie remarcat numărul constant al cazurilor intoxicaţii internate anual precum şi păstrarea raportului între intoxicaţiile voluntare şi accidentale.

Etiologia intoxicaţiilor acute la copil este dominată de intoxicaţiile cu medicamente (fig.16.1.).

În această categorie, numărul cel mai mare de intoxicaţii a fost cu benzodiazepine, urmat de intoxicaţii plurimedicamentoase cu distonocalm, antidepresive triciclice, barbiturice, paracetamol ş. a. (fig. 16.2.).

Caracterul accidental al intoxicaţiilor medicamentoase a predominat sub vârsta de 5 ani, în timp ce la grupa de vârstă peste 10 ani predomină intoxicaţiile medicamentoase voluntare, în scop suicid (vezi tabelul 16.1.).

Intoxicaţia voluntară cu alcool predomină la copiii de vârstă şcolară şi adolescenţi, în timp ce ingestia accidentală de substanţe caustice, alcali corozivi în marea majoritate a cazurilor, predomină la grupe mici de vârstă, sub 5 ani în aproape 90% dintre cazuri.

Intoxicaţiile acute cu ciuperci otrăvitoare şi cele cu produse petrolifere nu prezintă diferenţe ale incidenţei în funcţie de grupele de vârstă.

Tabel 16.1. Intoxicaţii accidentale şi voluntare la bolnavii internaţi în Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu" – Bucureşti

Număr			Intoxicaţii	
An referinţă	Nr. total internări	Total intoxicaţii	Voluntare	Accidentale
			Nr. %	Nr. %
1997	7416	811	313 – 38,59%	498 – 61,41%
1998	7836	916	415 – 45,30%	501 – 54,70%
1999	8151	927	309 – 33,33%	618 – 66,66%
2000	8181	902	321 – 35,58%	581 – 64,42%
2001	10.859	942	362 – 38,42%	580 – 61,58%
Total	42.443	4498	1720	2778

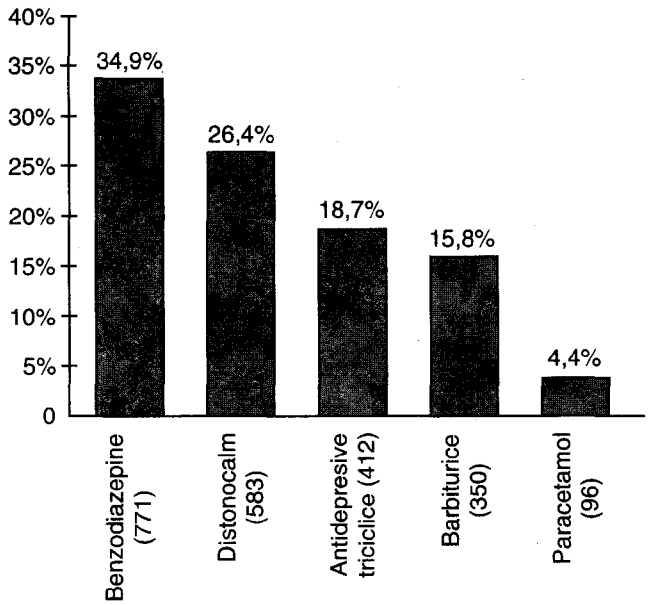


Fig. 16.2. Etiologia principalelor intoxicaţii acute cu medicamente la bolnavii internaţi în secţia de toxicologie clinică a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu" într-o perioadă de 5 ani (1997-2001). Număr total de cazuri cu intoxicaţii medicamentoase: 2212.

Mortalitatea în secţia de toxicologie a Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu", Bucureşti a fost de 0,51% pe ultimii 5 ani (1997-2001), fiind determinată în principal de intoxicaţiile accidentale medicamentoase (antidepresivele triciclice: imipramină, amitriptilină şi distonocalm) urmate de intoxicaţiile grave cu ciuperci otrăvitoare (atunci când pacienţii s-au adresat spitalului prea târziu, în insuficienţă hepato-renală acută).

Serviciul telefonic de urgenţă. TOXAPEL, organizat la Departamentul de Toxicologie al Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii Bucureşti, funcţionează permanent timp de 24 de ore şi acoperă întreg teritoriul ţării, putând fi apelat de acasă sau de la orice telefon public sau mobil, la numerele: (01)21.061.183, (01)21.062.282.

TOXAPEL este destinat informării populaţiei şi medicilor asupra modului în care trebuie acordat primul ajutor unui copil intoxicat, până la sosirea serviciului de salvare sau până la prezentarea la spital.

Asistenţa psihologică şi, la nevoie, psihiatrică a copiilor şi adolescenţilor cu recidive în tentativele de suicid este asigurată prin colaborarea cu medicii şi psihologii calificaţi care funcţionează în Centrul de „Criză" de asistenţă psihosocială.

DIAGNOSTICUL INTOXICAŢIILOR

Primul contact cu bolnavul intoxicat are loc de obicei în camera de gardă sau în cabinetul de consultaţii.

• ***Informaţiile iniţiale*** (nume, vârstă, greutate, adresă, număr de telefon) sunt esenţiale, ultimele două în eventualitatea că pacientul nu a fost descoperit şi adus la unitatea sanitară de către un membru al familiei şi nu avem informaţii asupra substanţei toxice incriminate.

• ***Istoricul*** este axat pe identificarea produsului ingerat. În general, părinţii aduc medicamentul sau substanţa incriminată, flaconul sau ambalajul medicamentului, resturi de medicamente sau substanţe. Acestea sunt de mare ajutor pentru identificarea toxicului. În caz că aceste probe nu există, trebuie interogată orice persoană din anturajul copilului. Este de asemenea util să se obţină informaţii despre medicamentele păstrate în casă, locul unde sunt ţinute de obicei, dacă lipsesc dintre acestea şi aproximativ în ce cantitate. Adesea este util să cerem părinţilor să reverifice conţinutul flacoanelor şi ordinea medicamentelor în farmacia casei. Trebuie aflat cum şi-a folosit copilul timpul, cât mai precis posibil, şi dacă a existat vreun hiatus în supravegherea lui. Aceste investigaţii trebuie conduse întotdeauna cu tact şi trebuie avut în vedere că nu întotdeauna răspunsul corect poate fi obţinut la primul interogatoriu. Vor fi estimate cantitatea de toxic ingerată şi timpul scurs de la ingestie până la sosirea în camera de gardă. Pentru a putea aprecia cantitatea ingerată trebuie să avem în vedere că o singură înghiţitură la un copil de 3 ani reprezintă aproximativ 5 ml, la 10 ani şi la adolescent 15 ml. În momentul iniţierii tratamentului, trebuie luată în considerare cea mai mare cantitate de toxic estimată. Cantitatea ingerată trebuie raportată întotdeauna la greutatea bolnavului.

Istoricul trebuie să furnizeze date privind primele semne şi simptome şi evoluţia lor până în momentul prezentării la camera de gardă, eventualele manevre terapeutice şi tratamente aplicate la domiciliu, în alte unităţi sanitare sau în timpul transportului.

• ***Examenul clinic***. În momentul prezentării bolnavului intoxicat la camera de gardă, examenul fizic trebuie concentrat asupra funcţiilor vitale ale aparatului cardiovascular şi respirator şi asupra stării sistemului nervos. Funcţiile vitale vor fi monitorizate pe tot parcursul tratamentului şi supravegherii. Examenul clinic reprezintă un moment important şi adesea esenţial pentru diagnosticul intoxicaţiilor, deoarece poate fi identificat un sindrom toxic specific. Acţiunea unor toxice poate produce modificări clinice caracteristice. Astfel, *convulsiile* sunt determinate de intoxicaţii cu stimulente ale SNC (amfetamine, antidepresive triciclice, substanţe organofosforate). *Coma* însoţeşte intoxicaţiile cu deprimante ale SNC (alcool, cloralhidrat, barbiturice, opiacee, anestezice ş. a.). *Dilatarea pupilară* sugerează intoxicaţia cu atropină, beladonă, efedrină. *Pupilele punctiforme* apar în intoxicaţia cu opiacee, nicotină, substanţe cu efecte muscarinice. Substanţele caustice (acide sau alcaline) provoacă leziuni ulcerate ale mucoasei bucale, buzelor şi pielii. *Coloraţia cianotică* intensă a tegumentelor şi mucoaselor (care nu se ameliorează prin oxigeno-terapie), însoţită de dispnee, apare în intoxicaţia cu substanţe

methemoglobinizante. *Mirosul particular al respiraţiei* este determinat de unele toxice, astfel: halena de alcool este dată de alcool, acetonă, lacuri, tiner, vopseluri; halena de usturoi de fosfor, arsenic; halena de migdale, de cianuri; halena de petrol lampant de produsele petroliere. *Hipersalivaţia şi hipersecreţia bronşică cu inundarea căilor respiratorii* (efecte muscarinice) sunt produse de insecticide organofosforate, în timp ce *uscăciunea mucoasei bucale* este efectul intoxicaţiei cu atropină şi derivaţi ai acesteia şi cu substanţe antihistaminice. *Hipoventilaţia* este determinată de intoxicaţia cu substanţe deprimante ale SNC, în timp ce *hiperventilaţia* este produsă de intoxicaţia cu salicilaţi, nicotină sau oxid de carbon ş. a.

Adesea, ne aflăm în faţa unui bolnav în comă fără o cauză evidentă, fără noţiune de intoxicaţie (uneori, aceasta poate fi ascunsă de familie sau de alte persoane din diferite motive). Ne putem gândi la etiologia toxică bazându-ne pe o serie de argumente anamnestice, clinice şi biologice. Astfel, brutalitatea debutului comei la un copil în plină stare de sănătate, absenţa febrei sau a oricărui alt semn de boală în orele precedente sau, în alte cazuri, debutul prin vărsături sau convulsii constituie argumente pentru o posibilă intoxicaţie acută.

În faţa unui astfel de tablou clinic, chiar dacă suspectăm un traumatism cranian, trebuie să ne gândim şi la o posibilă intoxicaţie. Examenul clinic poate oferi cheia de diagnostic pentru o intoxicaţie cu substanţă necunoscută, prin evidenţierea unor modificări ale funcţiilor vitale şi a unor semne neurologice.

• ***Examenele biologice*** complementare pot preciza prezenţa unor toxice. Astfel, virarea către roz-violet a hârtiei Phenistix, introdusă în urina sau plasma bolnavului, orientează examinatorul către intoxicaţia salicilică (virarea culorii apare în prezenţa ionului salicilat). Reacţia în plasmă are valoare mai mare (în urină poate fi negativă). O picătură de sânge prelevată din pulpa degetului şi depusă pe hârtia Dextrostix indică într-un minut valoarea aproximativă a glicemiei. Hipoglicemia poate orienta către intoxicaţia cu sulfamide hipoglicemiante, alcool etilic, alcool metilic. Măsurarea timpului de coagulare în tub poate orienta, în cazul unor valori crescute, către intoxicaţia cu anticoagulante şi unele raticide. În intoxicaţia cu toxice methemoglobinizante, sângele recoltat prin puncţie venoasă are coloraţie brun-şocolatie; dacă în eprubeta cu sânge heparinat barbotăm oxigen (introdus în eprubetă printr-o sondă subţire), sângele nu îşi modifică culoarea.

Pentru depistarea intoxicaţiei cu imipramină, produsul pe care vrem să îl testăm, lichidul de vărsătură sau urina, realizează coloraţia roz dacă se amestecă în părţi egale cu unul din următorii reactivi: bicromat de potasiu 2%, acid sulfuric 30%, acid nitric 50% sau acid percloric 20%.

Fenotiazinele dau coloraţie roz-violet cu reactivii: perclorură de fier 5% (două părţi) sau acid sulfuric 30% (98 părţi).

În ciuda acestor metode diverse, investigaţia rămâne totuşi fără rezultat într-o serie de cazuri cu suspiciune de intoxicaţie.

Trebuie prelevate sânge, urină, lichid gastric, care vor fi trimise la laboratorul de toxicologie, metoda cea mai sigură de depistare a toxicelor, medicamentelor sau drogurilor de abuz.

• ***Screening-ul toxicologic***. Orice medicament sau substanţă aduse de familie sau de persoanele din anturajul copilului drept suspectate a fi cauza intoxicaţiei trebuie trimise laboratorului de toxicologie. Se trimit, de asemenea, probe din lichidul de spălătură gastrică, sânge, urină. Analiza toxicologică a sângelui trebuie să fie *cantitativă*, pentru a stabili nivelul seric al unui anumit toxic. Analiza toxicologică a urinei constă în determinări calitative, de o deosebită importanţă fiind identificarea toxicelor cu largă distribuţie, a celor cu înaltă liposolubilitate sau cu durată lungă de înjumătăţire.

Întotdeauna trebuie comunicat laboratorului de toxicologie ce substanţă toxică sau medicament sunt suspectate, durata de timp de la regestie, precum şi semnele şi simptomele prezentate de bolnav, vârsta acestuia etc.

Deoarece screening-ul toxicologic negativ nu exclude posibilitatea supradozajului unor medicamente, clinicianul trebuie informat de către laborator pentru care droguri anume s-a efectuat acest screening.

Laboratorul de toxicologie nu poate pune singur diagnosticul intoxicaţiei; istoricul şi examenul clinic al bolnavului sunt de departe mult mai importante.

Pentru informarea rapidă şi eficientă a medicului, în camera de gardă trebuie să se afle cărţi care tratează intoxicaţiile acute ale copilului, indexul cu produse farmaceutice folosite în practica medicală, lista cu numerele de telefon ale serviciului sau centrului specializat în informaţii toxicologice şi tratament al intoxicaţiilor şi ale laboratorului de toxicologie (TOXAPEL).

TRATAMENTUL GENERAL AL INTOXICAŢIILOR ACUTE LA COPIL

Tratamentul intoxicaţiilor acute reprezintă întotdeauna o urgenţă. În cazul ingestiei unor substanţe toxice, primele măsuri terapeutice pot şi trebuie să fie luate la domiciliu. Unele ingestii accidentale pot fi tratate la domiciliu, dacă substanţa sau cantitatea ingerată au toxicitate redusă (tabelul 16.2.)

Prevenirea absorbţiei toxicului

Îndepărtarea toxicului care nu a fost încă absorbit, înainte de apariţia simptomatologiei clinice reprezintă scopul primar al tratamentului.

Intoxicaţiile prin ingestie. Îndepărtarea toxicului se face prin evacuarea conţinutului gastric şi intestinal şi prin administrarea de antidoturi nespecifice.

Tabel 16.2. Substanţe cu toxicitate scăzută

Substanţe adezive (Pelicanol, Lipinol, ş.a.)
Ceară de lumânări
Cerneală de scris*, carioca
Corticosteroizi, anticoncepţionale orale
Creioane (mine de creioane)
Cretă (carbonat de calciu)
Deodorante
Majoritatea detergenţilor (cu excepţia celor organici pentru maşina de spălat automată)
Gămălii de chibrituri (clorid de potasiu)
Soluţie slabă (sub 5%) de hipoclorit de sodiu
Înălbitor
Laxative
Mercur de termometru*
Mingi de golf (miezul lichid)
Pastă de dinţi
Pastă de pix
Plastilină
Revelator polaroid
Săpun
Silicon
Substanţe cosmetice (cu excepţia parfumurilor)
Şampon lichid, spumant baie
Tutun de ţigări (sau de pipă)* (nicotina)
Preparate vitaminice care nu conţin fier

* Toxicitate slabă dacă nu sunt ingerate în cantitate mare

• ***Evacuarea conţinutului gastric*** poate fi făcută prin provocare sau spălare.

Provocarea vărsăturii. Multe substanţe toxice sunt ele însele emetizante. Dacă vărsăturile nu apar spontan, ele trebuie provocate, deoarece îndepărtarea toxicului pe această cale poate fi adesea salvatoare. Provocarea vărsăturii poate fi făcută la domiciliu, înaintea sosirii medicului. Metoda cea mai simplă constă în stimularea repetată a fundului gâtului (faringele posterior) cu degetul sau cu un obiect neascuţit (linguriţă, apăsător de limbă). În prealabil, copilului i se dă să bea un pahar cu lapte sau cu apă caldă. Stimularea repetată a faringelui se va face cu grijă, pentru a nu provoca leziuni ale mucoasei. Copiii, în special sugarii şi copiii mici, trebuie aşezaţi în poziţie declivă, cu capul mai jos şi sprijinit, pentru a reduce riscul aspirării lichidului de vărsătură.

Provocarea vărsăturii poate fi realizată şi pe cale medicamentoasă, prin administrarea siropului de ipeca, în doză de 10-15 ml la copiii de 1-10 ani şi de 30 ml la copiii peste 10 ani. Administrarea siropului trebuie urmată imediat de administrarea a 1-2 pahare de apă (soluţia salină şi laptele încetinesc evacuarea gastrică). Trebuie evitată administrarea prealabilă de cărbune activat, care reduce eficienţa siropului de ipeca. Dacă vărsătura nu apare în 20-30 minute, doza se mai poate repeta o dată. În 1975, acest preparat a fost standardizat, modificându-se raportul între cele două substanţe pe care le conţine ipeca, şi anume cefalina (emetizantă) şi emetina (cardiotoxică), în favoarea primei, pentru a spori eficienţa, dar în acelaşi timp şi siguranţa administrării. Autorii străini care folosesc curent această metodă raportează rezultate pozitive (apariţia vărsăturii) în 85% dintre cazuri după o singură doză şi în 96% dintre cazuri după două doze. Administrarea siropului de ipeca în interval de o oră de la ingestie elimină 21-38% din toxicul ingerat. Studii clinice extinse actuale (1999) arată că ipeca nu îmbunătăţeşte evoluţia pacienţilor intoxicaţi şi că administrarea ei trebuie abandonată. În ţara noastră nu există tradiţie referitor la această metodă.

Vărsătura mai poate fi provocată prin administrarea, prin injecţie subcutanată, a apomorfinei în doză de 1-2 mg (0,07 mg/kgcorp/doză). Deoarece drogul este puternic deprimant al centrului respirator, unii autori proscriu folosirea apomorfinei, atât timp cât poate fi administrat un oricare alt emetizant sau dacă poate fi practicată, în condiţii de siguranţă, spălătura gastrică.

Provocarea vărsăturii este contraindicată la bolnavii obnubilaţi, în comă sau/şi convulsii (risc crescut de aspirare), în cazul ingestiei de substanţe caustice şi hidrocarburi volatile, în intoxicaţia prin ingestia de substanţe antiemetizante.

Spălătura gastrică este o metodă eficientă de prevenire a absorbţiei substanţei toxice, în special dacă se practică în intervalul primelor patru ore de la ingestia acesteia. Este eficientă chiar şi mai târziu, după câteva ore, dacă ne aflăm într-una din următoarele situaţii:

– în momentul ingestiei toxicului, stomacul era plin;

- s-au administrat, până la venirea medicului, cantităţi mari de lapte sau/şi derivaţi (smântână/frişcă) sau medicamente–pansamente gastrice sau intestinale;
- au fost ingerate droguri care sunt reexcretate în stomac sau lent absorbite, cum sunt compuşii antideprimanţi triciclici, metilsalicilat, barbiturice, digitalice;
- au fost ingerate medicamente anticolinergice care inhibă motilitatea şi întârzie golirea stomacului.

Studii clinice recente arată totuşi că spălătura gastrică nu trebuie folosită de rutină, ci numai când se estimează că toxicul a fost ingerat într-o cantitate ameninţătoare de viaţă, situaţie în care efectuarea spălăturii gastrice nu trebuie să depăşească 60 minute de la ingestie, interval după care nu mai prezintă nici un beneficiu pentru pacient. Oricum, prin spălătura gastrică se elimină cel mult 32% din cantitatea de toxic ingerată.

Echipamentul necesar pentru spălătura gastrică constă dintr-un tub de cauciuc sau plastic folosit pentru tubajul duodenal (poate fi util şi un cateter uretral, pentru sugari). Pentru copilul mare, tubul de cauciuc trebuie să aibă diametrul de 0,8-1,27 cm (tub Faucher). Trebuie folosit tubul cel mai larg pe care îl avem la dispoziţie, pentru ca soluţia de spălătură gastrică să curgă liber şi spălătura să se poată face rapid (Faucher nr. 8 sub 2 ani, Faucher nr. 12 peste 2 ani). Trebuie să mai dispunem de o seringă pentru spălătura gastrică (de 20 sau 50 ml, preferabil de 50 ml).

Pentru sugar şi copilul mic, tubul de spălătură gastrică se introduce pe cale orală.

Tubul trebuie introdus pe o lungime egală cu distanţa dintre baza piramidei nazale şi vârful apendicelui xifoid (unii autori recomandă măsurarea distanţei de la gură la ombilic). Se marchează această distanţă pe tubul de spălătură cu o bandă adezivă (leucoplast). Se introduce tubul de spălătură în apă caldă sau în geleu miscibil cu apa, pentru a facilita alunecarea prin faringe şi esofag (trebuie evitată folosirea uleiului ca lubrefiant). Înainte de spălătură, trebuie înlăturate din cavitatea bucală orice fel de corpuri străine (lucrări şi aparate dentare mobile etc.). Majoritatea copiilor trebuie imobilizaţi (sugarii şi copiii mici, neapărat). Dacă anestezistul este disponibil, bolnavul poate fi uşor anesteziat administrându-i-se succinilcolină, iar spălătura gastrică se face după ce se inseră o sondă endotraheală cu manşetă gonflabilă pentru prevenirea aspirării (la sugari, această sondă nu este necesară).

În multe spitale şi servicii de asistenţă ambulatorie, această metodă, deşi ideală, nu poate fi aplicată.

În timpul spălăturii gastrice, bolnavul trebuie aşezat în poziţie de securitate: decubit lateral stâng, cu capul mai jos decât picioarele, atârnând peste marginea mesei de examinare, şi cu faţa în jos. Capul trebuie sprijinit în această poziţie care trebuie neapărat respectată dacă bolnavul este obnubilat sau comatos, riscul de aspiraţie a conţinutului gastric în urma reflexului de vărsătură provocat de introducerea tubului deoarece se reduce la minimum. Introducerea tubului trebuie făcută cu blândeţe, fără a forţa. Dacă bolnavul cooperează, i se cere să facă mişcări frecvente de deglutiţie, ceea ce permite înaintarea uşoară şi rapidă a tubului. În cursul acestei manevre, poate apărea ca accident introducerea tubului în laringe, fapt care declanşează criză de tuse violentă, însoţită de dispnee şi cianoză. Aceste simptome pot lipsi la bolnavul în comă sau narcoză puternică. În cazul apariţiei acestor manifestări, tubul trebuie retras. Dacă există dubiu asupra corectitudinii poziţionării tubului, se face proba prin introducerea capătului liber al acestuia într-un pahar de apă; apariţia continuă a bulelor de aer în expir indică plasarea în trahee, aerul din stomac evacuat de obicei în una-două exhalaţii. O altă metodă de control constă în introducerea de aer cu seringa şi auscultarea concomitentă în regiunea epigastrică. În orice caz, înainte de introducerea soluţiei de spălătură, întotdeauna se aspiră. După ce ne-am asigurat că tubul se află în stomac, se ataşează seringa şi se aspiră conţinutul gastric care trebuie trimis laboratorului de toxicologie pentru examen toxicologic.

Majoritatea autorilor folosesc pentru spălătură gastrică soluţia salină izotonă diluată 1/2 cu apă, soluţie care este cea mai sigură, în special pentru sugari şi copiii mici, care au toleranţă redusă faţă de soluţiile electrolitice (fac uşor intoxicaţie cu apă sau sare). Un aport rapid de lichid conţinând electroliţi liberi în concentraţie de < 5‰ este suficient pentru apariţia semnelor cardinale ale intoxicaţiei cu apă (convulsii tonice şi clonice urmate de comă; acestea pot apărea fără prodrom).

Trebuie evitată administrarea în bolus a unei cantităţi mari de lichid de spălătură, pentru a nu favoriza pasajul toxicului în porţiunea superioară a intestinului. Se injectează o cantitate de maximum 150-200 ml lichid o dată, care apoi se aspiră. Se repetă această manevră de 10-12 ori sau până când lichidul de retur este clar şi limpede. Se foloseşte o cantitate totală de lichid de minimum 2 şi maximum 4 litri (200 ml/kg doză totală, repartizată în 10-12 pasaje).

Unii autori folosesc pentru spălătura gastrică soluţii slabe de bicarbonat de sodiu, soluţii de permanganat de potasiu 1:5000 în apă, cărbune activat (soluţie apoasă), soluţie 4% de acid tanic, ceai concentrat. Acestea sunt, totodată, şi substanţe antidot. La sfârşitul spălăturii gastrice, se introduce şi se lasă în stomac un antidot, de obicei soluţie de cărbune activat.

Înainte de retragerea din stomac a tubului de spălătură gastrică, acesta fie se obliterează cu pensa, fie se menţine aspirarea cu seringa până la scoaterea tubului, pentru a evita aspirarea conţinutului gastric în căile respiratorii.

Contraindicaţiile spălăturii gastrice:

- ingestia de substanţe puternic caustice (risc de perforare a esofagului, stomacului);
- ingestia de stricnină (introducerea tubului de spălătură şi manevrele aferente declanşează criza de convulsii, dacă s-a scurs un timp de la ingestie);

- ingestia de hidrocarburi volatile (cu excepţia cazului când acestea vehiculează alte toxice chimice, de exemplu insecticide organofosforate);
- spălătura gastrică poate fi făcută copilului comatos numai după intubarea bolnavului cu sondă nazo- sau orotraheală, prevăzută cu manşon gonflabil (previne aspirarea în căile respiratorii a conţinutului gastric şi în special a toxicelor volatile care, în absenţa reflexului de tuse, pot produce pneumonie).

Complicaţiile spălăturii gastrice au fost raportate în 3% dintre cazuri şi ele constau din pneumonie de aspiraţie, leziuni esofagiene, aritmii hipoxice, hipercapnie, laringospasm. Acest risc, alături de performanţele destul de modeste ale acestei metode de decontaminare, fac ca indicarea ei să fie mai puţin frecvent recomandată decât era în materialele mai vechi.

• ***Administrarea de antidoturi nespecifice*** (locale) inactivează substanţele toxice sau previne absorbţia lor prin modificarea stării fizice a acestora. După modul lor de acţiune, antidoturile sunt de două tipuri:

- agenţi chimici care, prin combinaţia directă cu toxicul, îl transformă în compuşi chimici inactivi sau îl fac neabsorbabil;
- agenţi fiziologici care contracarează efectele toxicelor după absorbţie.

Nu avem la dispoziţie decât un număr redus de antidoturi chimice şi fiziologice specifice.

Cărbunele activat se prezintă ca o pulbere neagră-cenuşie, fără miros şi fără gust. Cărbunele activat acţionează prin adsorbţia pe suprafaţa sa a toxicului cu care formează complexe stabile, prevenindu-i absorbţia. Gradul (mărimea) adsorbţiei depinde de numărul şi dimensiunea porilor. Cărbunele activat folosit în mod curent oferă o suprafaţă de adsorbţie de 950 mp/g, în timp ce cărbunele superactivat (*super char*) are o suprafaţă de 3376 mp/g, deci de peste 3 ori mai mare. O dată cu creşterea suprafeţei de adsorbţie creşte de două ori eficienţa adsorbţiei salicilaţilor şi barbituricelor şi de cinci ori adsorbţia acetaminofenului. Administrarea cărbunelui activat trebuie iniţiată înaintea provocării vărsăturii sau spălăturii gastrice şi trebuie reluată după acestea. El poate fi administrat sub formă de soluţie, în amestec cu 100-200 ml apă, la care se adaugă 10-15 ml sirop aromatizat, sau în amestec cu glucoză. Dacă se face spălătură gastrică, se administrează pe tub. În general, cantitatea de cărbune activat trebuie să fie de aproximativ 10 ori mai mare decât cantitatea de substanţă toxică ingerată. Pentru copil, se recomandă o doză de 15-30 g (sau 1 g/kc/doză). El trebuie folosit împotriva toxicelor asupra cărora eficienţa sa este cunoscută (tabel 16.3.). Administrarea lui în interval de 30 min de la ingestia toxicului reduce absorbţia acestuia cu 89%, dar numai cu 37% dacă este administrat la o oră după ingestie. Deci, acţiunea favorabilă scade remarcabil în raport cu timpul scurs de la intoxicaţie şi cărbunele nu trebuie administrat de rutină tuturor pacienţilor intoxicaţi.

Cărbunele activat este ineficient împotriva metalelor, alcoolului etilic, izopropilic şi metilic, alcalilor şi acizilor caustici.

Oţetul diluat şi sucul de citrice au rol în neutralizarea substanţelor ingerate puternic alcaline. Neutralizarea toxicelor corozive alcaline sau acide, cu acizi slabi şi respectiv baze slabe nu se recomandă a fi folosită în mod repetat. Ea este în general instituită prea târziu pentru a fi eficientă şi reacţia exotermă care ia naştere poate agrava ulceraţiile mucoasei provocate de substanţele caustice.

Laptele, albuşul de ou crud, amidonul sau făina sunt substanţe-antidot pe care le avem la îndemână în gospodărie. Laptele şi albuşul de ou crud pot acţiona ca precipitante ale mercurului, arsenicului şi altor metale, împiedicând astfel absorbţia lor, în timp ce amidonul este un antidot eficient, în special în intoxicaţiile prin ingestia de iod şi ioduri.

Ceaiul concentrat, soluţia de acid tanic 4% şi cea de permanganat de potasiu 1:5000 – 1:10000 sunt antidoturi

Tabelul 16.3. Toxicele care pot fi adsorbite de cărbunele activat

Analgezice şi antiinflamatoare
Aspirină
Fenilbutazonă
Indometacin
Morfină
Opiacee
Paracetamol (acetaminofen)
Anticonvulsivante, sedative şi hipnotice
Barbiturice
Carbamazepină
Diazepam
Fenitoin
Valproat de sodiu
Alte droguri şi substanţe chimice
Albastru de metilen
Amfetamine
Antidepresive triciclice
Camfor
Chinidină
Clorfeniramină
Glicozizi digitalici
Fenol
Fenolftaleină
Ioduri
Ipeca
N-acetilcisteină (Mucomyst)
Nicotină
Parathion
Penicilină
Stricnină
Tetraciclină
Teofilină

eficiente în intoxicaţiile prin ingestie de alcaloizi ca atropina sau morfina.

• ***Evacuarea conţinutului intestinal*** era indicată pentru reducerea absorbţiei toxicului care nu a putut fi eliminat prin vărsături sau spălătură gastrică. Substanţele care accelerează evacuarea intestinală sunt numite cu termenul comun de *catarctice*. Utilizarea catarcticelor în tratamentul de decontaminare din intoxicaţiile acute a fost dintotdeauna limitată, astăzi nemaifiind recomandată (1999).

Nici una dintre metodele de decontaminare gastro-intestinală nu şi-a dovedit eficienţa pe studii recente controlate, astfel că utilizarea acestor metode la mai mult de o oră de la ingestia toxicului a început să fie discutabilă.

Intoxicaţiile prin inhalare de substanţe în stare gazoasă (CO, gaze de eşapament, vapori ai unor metale, gaz metan ş.a.). Primul gest constă în *îndepărtarea victimei din mediul toxic*. Intoxicatul va fi scos din încăpere la aer curat şi va fi transportat la distanţă de sursa de gaze toxice, i se va face, la nevoie, respiraţie artificială prin masaj toracic sau „gură la gură". Bolnavul va fi transportat de urgenţă la spital, i se administrează oxigen chiar în timpul transportului, iar în cazuri grave i se aplică ventilaţie mecanică.

Îndepărtarea toxicelor care contaminează tegumentele. Anumite substanţe toxice se absorb pe cale transcutanată, putând produce şi dermatite locale de diferite grade (insecticide organofosforate şi organoclorurate, hidrocarburi halogenate, substanţe caustice şi corozive şi multe altele). Tratamentul pielii contaminate constă în spălarea cu săpun şi cantităţi mari de apă, de preferat sub formă de jet continuu (duş). Pentru spălarea tegumentelor pot fi folosiţi un burete sau un prosop din material moale; se va evita frecarea brutală a pielii. Pentru toxicele uleioase se vor folosi solvenţi organici (alcool, acetonă), care ulterior vor fi îndepărtaţi prin spălare cu apă şi săpun.

Trebuie evitată folosirea neutralizării chimice a substanţelor corozive alcaline sau acide care contaminează tegumentele, deoarece căldura eliberată din reacţiile chimice (reacţii exoterme) poate agrava extinderea şi profunzimea leziunilor cutanate preexistente. Zonele cutanate erodate chimic după spălare trebuie tratate ca arsurile.

Îndepărtarea toxicelor care contaminează mucoasa conjunctivală. Ochii trebuie spălaţi (irigaţi) cu ser fiziologic călduţ în cantitate de 200-300 ml sau cu apă simplă din cea mai apropiată sursă, sub jet continuu cu mică presiune, timp de 15-20 minute. Contactul substanţei toxice (solidă, pulbere, lichidă, vapori) cu ochiul poate produce arsură chimică cu leziuni de diferite grade ale corneei şi conjunctivei. Tratamentul iniţial al tuturor tipurilor de lezare chimică a ochiului constă în spălătură oculară. Este obligatorie trimiterea ulterioară la medicul specialist oftalmolog, pentru tratament de specialitate.

Prevenirea absorbţiei toxicelor injectate. Măsurile de urgenţă în această situaţie constau în aplicarea unui garou proximal de locul injectării, pentru a încetini absorbţia. Cantităţile de toxice aflate în zona injectării, neabsorbite încă, pot fi îndepărtate pe cale chirurgicală (excizie de ţesut) sau prin sucţiune, similar cu cea recomandată în muşcătura de viperă. Aplicarea unei pungi cu gheaţă la locul injectării (crioterapie) este de asemenea utilă pentru întârzierea absorbţiei.

Grăbirea eliminării toxicelor din organism

Aceste măsuri terapeutice au ca scop eliminarea din organism a toxicelor care au fost absorbite. Aceasta se poate realiza prin mai multe metode.

Sporirea diurezei poate favoriza şi grăbi excreţia câtorva substanţe toxice care au un volum mic de distribuţie şi se elimină pe cale renală: fenobarbital, salicilaţi, alcool etilic şi metilic, etilenglicol. Scopul folosirii mijloacelor diuretice este acela de a creşte rata excreţiei urinare de la 0,5-2 ml/kgcorp/oră la 3-6 ml/kgcorp/oră.

• ***Diureza apoasă*** creşte excreţia prin creşterea ratei filtratului glomerular, astfel încât locurile de reabsorbţie de la nivelul tubului distal să fie expuse un timp mai scurt la drogul sau substanţa toxică respective. Diureza apoasă va spori mai ales excreţia acelor substanţe care se elimină pe cale renală. Se recomandă o diureză susţinută, de 2-3 ori mai mare ca cea normală. Aceasta se realizează prin aport crescut de lichide, 4 l/m^2/zi (ceea ce reprezintă aproximativ dublul nevoilor fiziologice), administrate intravenos sub forma unei soluţii cu următoarea compoziţie: 2/3 soluţie glucozată 5 sau 10%, 1/3 soluţie NaCl 9‰ şi un aport de potasiu de 2 g/l soluţie.

• ***Diureza osmotică*** se bazează pe principiul că o încărcare osmotică previne reabsorbţia unui toxic ingerat, la nivelul tubului proximal, al ansei Henle şi al tubului distal. Cantitatea de lichid administrată trebuie să fie de asemenea de 2-3 ori mai mare decât nevoile fiziologice, soluţia perfuzată având următoarea compoziţie: 2/3 soluţie glucozată 10%, 1/3 manitol 10% sau 16,5% (doza de manitol: 0,5-1,5 g/kgcorp/zi), cu un aport de NaCl de 3 g/l şi de KCl 2 g/l. Manitolul poate fi administrat şi în flacoane separate, la interval de 4-6 ore.

• ***Diureza osmotic-ionică*** se bazează pe principiul că excreţia renală este favorizată de creşterea gradului de ionizare a toxicului în ultrafiltrat. Excreţia compuşilor acizi ca salicilaţi, fenobarbital este grăbită prin alcalinizarea susţinută a urinii. Excreţia toxicelor cu reacţie alcalină (chinină, imipramină) este favorizată prin acidifierea urinii. Volumul de lichid administrat trebuie să fie de 4 l/m^2/zi. Se foloseşte compoziţia soluţiei de perfuzie menţionată la diureza osmotică, la care se adaugă:

- pentru alcalinizarea urinii, $NaHCO_3$ 1-3 mEq/kc/doză intravenos, într-o perioadă de o oră; pH-ul urinar trebuie să fie menţinut mai mare de 7,5;
- pentru acidifierea urinii, clorură de amoniu 75 mg/kc/doză (maximum 1,5 g), intravenos din 6 în

6 ore până la doza totală de 6-8 g/24 ore; pH-ul urinar trebuie să fie menţinut sub 5,5. Pentru acidifierea urinii mai pot fi folosite clorhidratul de arginină şi vitamina C.

Diureticul cel mai utilizat este furosemid, în doză de 1-2 mg/kgcorp/doză, administrat de preferinţă intravenos.

Administrarea tratamentului diuretic de orice tip impune monitorizarea atentă a echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic, monitorizare cardiovasculară şi respiratorie. Metoda are eficienţă redusă în intoxicaţiile cu substanţe care au volum mare de distribuţie, fixare rapidă în ţesuturi şi organe (toxice liposolubile).

Contraindicaţii: insuficienţa cardiacă, hipertensiunea şi colapsul, edemul pulmonar acut, insuficienţa renală acută (oligoanurie). Contraindicaţii particulare pentru diureza acidă: stările de acidoză metabolică severă (contraindicaţie absolută) şi intoxicaţia cu imipramină, dacă bolnavul are tulburări de conducere cardiacă (contraindicaţie relativă).

Dializa extrarenală. Metodele de grăbire a eliminării toxicului din organism (epurare) prin dializă nu fac parte în mod obişnuit din tratamentul de urgenţă al intoxicaţiilor la copil. Folosirea lor este rezervată numai celor mai grave cazuri, decizia bazându-se pe starea clinico-biologică a bolnavului, capacitatea de menţinere în limite adecvate a funcţiilor vitale (cardiocirculatorie şi respiratorie) şi a funcţiilor renale (debit urinar adecvat). Dializa este indicată în caz de eşec al tratamentului medical conservator şi al apariţiei simptomatologiei care denotă ameninţarea imediată a vieţii (insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală cu anurie, depresie respiratorie ş.a.). Indicaţiile de dializă sunt legate şi de gradul de toxicitate a substanţei ingerate, recomandarea făcându-se atunci când toxicitatea acesteia este direct proporţională cu concentraţia toxicului în sânge.

Pentru eficienţa dializei, toxicul nu trebuie să fie legat de proteinele sanguine (situaţie în care este nedializabil), substanţa toxică trebuie să fie distribuită în faza apoasă, într-un compartiment accesibil dializării (să nu fie fixată în ţesuturi) şi să fie dializabilă prin membrane.

• ***Hemodializa*** este metoda cea mai eficientă de îndepărtare a toxicului din organism. Pot fi dializate numai toxicele cu volum mic de distribuţie (sub 1 l/kg), greutate moleculară mică şi clearence total redus. Beneficiază în cel mai înalt grad de dializă bolnavii grav intoxicaţi cu paracetamol, ciuperci otrăvitoare (*Amanita phalloides*), teofilină, arsenic, camfor, cloralhidrat, alcool etilic, etilen-glicol, alcool izopropilic, hidrazidă, alcool metilic, meprobamat, salicilaţi.

Hemodializa este metoda cea mai eficientă de corectare a tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice grave şi persistente, rezistente la tratamentul medical conservator.

Contraindicaţiile hemodializei: sângerările importante, în special cele din tractul gastrointestinal; distrugerea trombocitelor şi leucocitelor în timpul trecerii sângelui la nivelul membranei (de celofan) a aparatului, în cursul hemodializei (puţin importantă la bolnavii cu număr normal de trombocite şi leucocite).

• ***Dializa lipidică*** este o variantă a hemodializei, tehnică folosită în tratamentul intoxicaţiilor cu toxice liposolubile (fenobarbital, fenotiazine, camfor ş.a.) care nu pot fi îndepărtate eficient prin hemodializă (indicată pentru epurarea substanţelor apoase). Dializa lipidică este similară cu dializa apoasă, cu excepţia faptului că de partea membranei de dializă este vehiculată o substanţă uleioasă. Aceasta absoarbe mari cantităţi de toxic liposolubil. O cantitate de 5-7 l de ulei de soia steril vehiculat în flux lent la nivelul membranei de dializă va absorbi şi îndepărta o mare cantitate de toxic liposolubil, la fiecare trecere a sângelui la nivelul membranei.

O particularitate a intoxicaţiei cu substanţe liposolubile constă în fixarea lor rapidă în ţesuturile bogate în lipide ale organismului, de unde sunt apoi eliberate lent şi progresiv în sânge. Acest fenomen menţine un nivel sanguin ridicat şi prelungit al toxicului în sânge, duce la prelungirea comei sau la recăderi frecvente, chiar după îndepărtarea din circulaţie a unei cantităţi considerabile de toxic.

• ***Dializa peritoneală*** are aceleaşi indicaţii ca şi hemodializa, având totuşi o eficienţă mai redusă. Este însă mult mai eficientă pentru epurarea unor toxice, decât o poate face în mod natural rinichiul. Avantajul metodei constă în simplitatea echipamentului necesar, uşurinţa execuţiei, ceea ce o face accesibilă şi în spitalele mai puţin utilate. Metoda este indicată în special la sugar şi copilul mic, unde este mai uşor de aplicat şi fără risc de apariţie a unor tulburări hidroelectrolitice (retenţie hidrosalină, edeme). Principiul metodei se bazează pe faptul că peritoneul se comportă ca o membrană semipermeabilă, permiţând transferul unor toxice din sânge în lichidul peritoneal, de unde sunt preluate de lichidul de dializă care se introduce şi se extrage ritmic din cavitatea peritoneală.

Contraindicaţiile dializei peritoneale sunt reprezentate de infecţia peritoneală şi de intervenţiile chirurgicale pe abdomen, recente sau laborioase.

• **Hemoperfuzia (hemoabsorbţia)** este o metodă modernă de epurare extrarenală, constând în trecerea sângelui printr-un cartuş filtrant care conţine cărbune superactivat (*super char*) şi o răşină schimbătoare de ioni. Metoda are aceleaşi indicaţii ca şi hemodializa, având faţă de aceasta unele avantaje; este uşor de aplicat (poate fi executată la patul bolnavului), nu distruge trombocitele şi leucocitele, nu produce hemoliză, nu există riscul dezechilibrului hidroelectrolitic sau/şi acidobazic, are eficienţă mai mare în eliminarea unor substanţe (fenobarbital).

• **Plasmafereza** elimină rapid cantităţile letale de toxic din circulaţie şi este indicată în special atunci când substanţa toxică nu este dializabilă şi când timpul reprezintă un factor critic. Este o metodă extrem de costisitoare şi se va recomanda doar în cazuri selecţionate, cu risc vital.

Exsanguinotransfuzia este o metodă de epurare eficientă în unele intoxicaţii, în special cu substanţe hemolizante şi methemoglobinizante, dar şi în cele cu salicilat, acid boric, benzen, hidrocarburi clorinate, cloraţi, fenoli, dicumarină. Metoda este folosită numai la nou-născut, sugar şi eventual copil mic, care o tolerează bine, întrucât, pentru executarea ei, poate fi folosit sânge de la un singur donator; folosirea de sânge de la mai mulţi donatori prezintă riscul reacţiei posttransfuzionale (principala limită a metodei) şi creşte riscul infecţiilor parenterale.

Neutralizarea toxicelor prin antidoturi specifice

Antidoturile specifice sunt compuşi chimici care neutralizează acţiunea toxică a anumitor substanţe asupra organismului. După modul lor de acţiune, pot interveni prin competiţie, chelare, oxidare, reducere, substituţie. Există şi antidoturi „fiziologice", care acţionează prin antagonizarea efectelor farmacologice ale toxicului.

Valoarea antidoturilor specifice în tratamentul intoxicaţiilor este relativ limitată, deoarece, pe de o parte, numărul toxicelor pentru care există antidot specific este redus, iar pe de altă parte ele nu sunt lipsite de toxicitate proprie, ceea ce impune folosirea lor cu mult discernământ, în cazuri strict selecţionate şi cu indicaţie precisă (tabel 16.4.).

Alte antidoturi specifice:

EDTA este folosit în intoxicaţiile cu plumb, fier, mercur, cupru, zinc, magneziu. Doza: 50-75 mg/kg/zi i.m. sau i.v. divizată în două, trei administrări, timp de 5-7 zile. Fiola de EDTA=10 ml, sol 10%, 1000 mg/fiolă.

D-Penicilamina este folosită în intoxicaţiile cu plumb, cupru, mercur. Doza: 25-50 mg/kg/zi, p.o., în doze divizate. Doza maximă pe zi este de 1g.

Tabel 16.4. Antidoturi specifice

Toxicul	Manifestări clinice care necesită tratament	Antidot	Doza
1	2	3	4
Alcool metilic	Acidoză metabolică, tulburări de vedere, nivel seric peste 20 mg%	Alcool etilic 100%	1ml/kg în sol. glucozată în 15 min, apoi 0,16 ml (125 mg/kg /doză) i.v.
Anticolinergice (medicamente care conţin atropină)	Tahicardie, agitaţie, delir	Fizostigmină	0,5 mg i.v., lent în 3 min. Se repetă la 10 min. Maximum 2 mg în delir sever.
Benzodiazepine	Somnolenţă, comă	Flumazenil (Anexate), blochează receptorii specifici la nivelul SNC; fiole 0,5 mg/5 ml	Doza iniţială 0,2 mg-3 ml i.v.
Betablocante (propranolol)	Bradicardie, hipotensiune, bronhospasm	Glucagon (Glucagen), 1mg pulbere uscată în fiolă de 2 ml	Iniţial:5-10 mg i.v. Întreţinere: 2-10 mg/oră i.v. sau 0,15 mg/kg în bolus urmat de PEV 0,05-0,1 mg/kg/oră
Colinergice, Fizostigmină, Pesticide	Crize colinergice: salivaţie, lăcrimare, fasciculaţii	Atropină sulfat sol. 1‰, fiolă 1ml	0,05 mg/kg/doză uzuală (0,01-0,1 mg/kg); 1-5 mg la 4 ore sau mai frecvent, i.v.
Etilenglicol	Acidoză metabolică severă	Alcool etilic (etanol) 100% Fomepizol*	1ml/kg în sol. glucozată i.v. în 15 min, apoi 0,16 ml (125 mg/kg/oră) i.v. pentru a menţine nivelul plasmatic de etanol la 100 mg%
Fenotiazine (clorpromazin)	Distonie extrapiramidală, crize oculogire	Difenhidramină (Benadryl) Trihexylphenidyl (Romparkin) cp. a 2mg	1-2 mg/kg/doză (maximum 50 mg/doză) i.v. la 6 ore 2-6 mg/zi
Fier	Hipotensiune, şoc, comă, sideremie peste 350 µg/dl (peste capacitatea maximă de legare a fierului)	Desferoxamină (desferal) Flacoane cu 500 mg substanţă activă uscată pentru injecţii	În şoc, comă: 15 mg/kg/oră i.v. sau i.m. la 4 ore, timp de 8 ore; În afara şocului sau comei: 90 mg/kg/doză i.m. la 8 ore
Methemoglobinizante: Nitraţi, Anilină, Nitriţi	Cianoză, dispnee, nivel al metHb peste 30%	Albastru de metilen 1% Vitamina C sol. 10%, fiole de 2 şi 5 ml	1-2 mg (1-2 ml)/kg/doză i.v. repetat la 4 ore la nevoie. 30 mg/kg i.v.
Monoxid de carbon (CO)	Cefalee, convulsii, comă, aritmii	Oxigen	100% oxigen în camera hiperbară 30 min – 4 ore
Organofosforate (Malation, Paration) Carbamaţi	Crize colinergice: salivaţie, lăcrimare, inundare bronşică, fasciculaţii, convulsii	Atropină sulfat sol. 1‰, fiole de 1 ml	0,05 mg/kg/doză (0,01-0,1 mg/kg) doza uzuală 1,5 mg i.v. la 4 ore
Paracetamol	Istoric de ingestie, nivel seric; hepatotoxicitate	N-acetilcisteină (1 ml sol. buvabilă = 1mg)	Doză de încărcare 140 mg/kg per os, urmată de 70 mg/kg/doză la 4 ore

* vezi în text.

Vitamina K este folosită în intoxicaţia cu warfarină şi bishidroxi-cumarină (raticide). Doza: 2-5 mg i.m. sau i.v.

Clorpromazina este folosită în intoxicaţia cu amfetamine. Doza este de 1 mg/kg, i.m. sau i.v., la 6 ore. Dacă este nevoie, în funcţie de răspunsul clinic, doza se poate repeta.

Tratamentul nespecific al intoxicaţiilor (terapia de susţinere)

Examenul clinic iniţial al bolnavului intoxicat trebuie să fie concentrat asupra stării funcţionale a aparatelor cardio-vascular şi respirator şi asupra SNC. Primele măsuri terapeutice aplicate de urgenţă vizează susţinerea funcţiilor vitale. Supratratarea intoxicatului cu doze mari de antidot, sedative sau stimulente ale SNC face adesea mai mult rău decât toxicul însuşi. Folosirea judicioasă şi cu calm a medicamentelor şi măsurilor terapeutice de susţinere este mult mai eficientă decât măsurile „eroice" care, de obicei, nu sunt necesare. Adesea, îmbunătăţirea ventilaţiei şi a aportului de oxigen la ţesuturi determină ameliorarea stării bolnavului intoxicat. Administrarea de medicamente (cardiotonice, droguri cu acţiune vasculară ş.a.) precum şi a antidotului trebuie făcută cu discernământ, bine justificat, în funcţie de nevoile specifice ale fiecărui bolnav. Numai în câteva situaţii (de exemplu, în intoxicaţia cu cianură), tratamentul cu antidot specific reprezintă o urgenţă.

Tratamentul general de susţinere reduce necesarul de antidot specific. Întotdeauna, trebuie să avem în vedere imperativul: *trataţi bolnavul, nu toxicul.* Orice bolnav intoxicat aflat în stare gravă (comă) va avea o linie venoasă, pentru instalarea perfuziei (cateter transcutan sau cateterizare venoasă după denudare). Bolnavul va fi supravegheat clinic tot timpul sau va fi monitorizat din punct de vedere cardiovascular şi respirator. Evoluţia stării funcţiilor vitale va fi înregistrată din 15 în 15 min sau mai frecvent dacă este nevoie (dacă există labilitate a acestora sau dacă se administrează medicamente vasopresoare). Trebuie asigurată măsurarea cu acurateţe a eliminărilor urinare, din oră în oră (recoltarea urinii prin sondă sau cateter intravezical), în special dacă există afectare renală. Când rinichiul nu este afectat, tratamentul hidroelectrolitic intravenos poate fi orientat în funcţie de diureză şi densitatea urinară, măsurate din oră în oră.

Sistemul nervos este foarte vulnerabil la acţiunea toxicelor, iar simptomatologia neurologică este variabilă. De obicei, se evidenţiază acţiunea stimulatoare sau depresivă. Toxicele stimulente ale SNC produc convulsii, agitaţie, delir, stare confuzională. În aceste cazuri este indicat tratamentul sedativ (diazepam, fenobarbital, fenitoin), dar acesta trebuie administrat cu prudenţă, pentru a evita depresia central nervoasă. Tratamentul sedativ poate masca unele semne şi simptome, făcând dificilă evaluarea stării bolnavului. Depresia SNC este mult mai periculoasă. Ea se manifestă prin somnolenţă, obnubilare, comă. Depresia SNC şi coma pot fi primitive, în caz de acţiune directă a toxicului asupra SNC sau secundare, ca rezultat al şocului, insuficienţei respiratorii, cardiace, hepatice sau renale. În aceste situaţii este indicată aplicarea de urgenţă a măsurilor terapeutice vizând atât stimularea SNC cât şi tratamentul perturbării funcţiilor celorlalte organe şi sisteme.

Tratamentul de susţinere a funcţiilor respiratorii constă în restabilirea şi asigurarea ventilaţiei. Eliberarea căilor respiratorii presupune îndepărtarea prin aspiraţie a secreţiilor. Bolnavului în stop respirator i se poate face respiraţie gură la gură. Adesea însă, numai poziţia în extensie a capului şi toracelui şi tracţionarea către anterior a mandibulei sunt suficiente pentru reluarea mişcărilor respiratorii.

Oxigenoterapia reprezintă un imperativ în intoxicaţiile însoţite de depresie respiratorie. Pentru ameliorarea respiraţiei nu trebuie folosite medicamente stimulente ale SNC. Intubarea traheală şi ventilaţia mecanică sunt uneori necesare.

Afectarea sistemului cardiovascular este frecventă în intoxicaţii. Şocul şi colapsul vor fi combătute prin perfuzarea de soluţii hidroelectrolitice, plasmă sau sânge şi prin administrarea de medicamente simpaticomimetice. Menţionăm însă că drogurile adrenergice extrem de eficiente folosite în terapia şocului sever pot reduce în mod semnificativ diureza şi, deci, eliminarea toxicului, prin acţiunea lor vasoconstrictoare. Hipotensiunea moderată, de 80 mmHg, nu necesită tratament vasopresor, decât dacă diureza este diminuată. Cantitatea şi compoziţia soluţiilor hidroelectrolitice administrate intravenos trebuie ajustate în funcţie de ionograma serică şi urinară. Insuficienţa cardiacă poate apărea imediat sau mai târziu în cursul evoluţiei. Unele substanţe toxice pot determina tulburări ale alurii cardiace, aritmii sau tulburări de conducere, situaţie în care este obligatorie plasarea unui monitor cardiac şi înregistrarea continuă a ECG. Tulburările de ritm din intoxicaţii necesită tratament de urgenţă.

Afectarea renală poate apărea fie prin acţiunea directă a toxicului asupra rinichilor, fie secundar, în cadrul şocului, prin ischemie renală. Gravitatea leziunilor renale este variabilă, de la uşoară până la necroză tubulară cu insuficienţă renală severă care se manifestă prin oligoanurie. Poate surveni însă doar retenţia de urină, prin atonie vezicală sau spasm al colului vezical. Cel mai important aspect al tratamentului afectării renale constă în corectarea homeostaziei prin perfuzii cu cantităţi adecvate de lichide şi electroliţi, pentru restabilirea compoziţiei fluidelor din compartimentele intra- şi extracelular. Insuficienţa renală severă impune monitorizare atentă a diurezei, monitorizare cardiacă (ECG) şi dozarea frecventă a potasemiei, ureei, creatininei. Afectarea renală severă din intoxicaţii poate

fi reversibilă. În cazul eşecului tratamentului conservator, este indicată dializa extrarenală. În retenţia acută de urină se practică cateterizarea repetată a vezicii urinare sau se introduce o sondă permanentă (*à demeure*), mai ales dacă se suspectează o posibilă reabsorbţie a toxicului din vezica urinară. Aceasta este utilă şi pentru evaluarea corectă a diurezei.

Unele toxice provoacă iritaţie gastrointestinală intensă, cu vărsături severe şi diaree care pot antrena sindrom de deshidratare acută, necesitând reechilibrarea hidroelec-trolitică şi acido-bazică a bolnavului.

Tipurile, cantităţile şi metodele de administrare ale soluţiilor hidroelectrolitice trebuie individualizate de la caz la caz. Regulile generale sunt următoarele: acoperirea nevoilor zilnice de lichide şi electroliţi; înlocuirea pierderilor digestive de apă şi electroliţi; evitarea intoxicării cu apă, a hiperelectrolitemiei sau hipoelectrolitemiei rezultate din administrarea unor cantităţi excesive sau insuficiente de soluţii hidrosaline; corectarea oricărui dezechilibru al potasiului şi calciului; întreţinerea unui raport caloric proteic şi vitaminic adecvat, dacă administrarea orală de alimente este imposibilă.

Pentru copii este de preferat recurgerea la alimentaţie orală, imediat ce este posibil.

Copilul intoxicat este susceptibil la infecţii şi tratamentul antibiotic trebuie avut în vedere. Antibioticele vor fi administrate profilactic în cazul ingestiei sau aspirării unor substanţe toxice care determină complicaţii infecţioase previzibile: hidrocarburi volatile, substanţe caustice corozive ş.a.

Bolnavul intoxicat poate acuza adesea dureri severe, care trebuie combătute pentru că durerea, prin ea însăşi, contribuie la întreţinerea şocului (şocul de stres).

INTOXICAŢIILE ACUTE CU MEDICAMENTE (SUPRADOZAJUL)

Medicamente antidepresive, hipnotice, neuroleptice

Antidepresive triciclice

Denumiri comerciale: Amitriptilină (Laroxyl), Clomipramină (Anafranil), Doxepin, Imipramină (Antideprin, Tofranil)

Acest grup de medicamente cu acţiune antidepresivă este frecvent utilizat la copil, în tratamentul enurezis-ului. Cele mai frecvent utilizate sunt Imipramina şi Amitriptilina. Efectele toxice majore se datoresc acţiunii lor anticolinergice şi efectelor cardiotoxice datorită acţiunii lor *quinidine-like* la nivelul miocardului. Toxicitatea drogului nu este corelată cu nivelele plasmatice deoarece toxicul liposolubil se fixează în ţesuturi unde nivelul de concentraţie este de 10-100 ori mai mare decât în ser. Este una dintre intoxicaţiile care furnizează cazuri letale la copil, decesul survenind precoce, în primele 24 de ore de la ingestie dacă doza ingerată a depăşit un gram (30-35 mg/kg).

Manifestările clinice. Domină efectele anticolinergice, care sunt redutabile atât la nivel central cât şi periferic. Medicamentul întârzie evacuarea gastrică, produce ileus şi retenţie acută de urină. Efectele periferice sunt reprezentate de: piele uscată, roşie-eritematoasă, uscăciunea mucoaselor, midriază, tahicardie, aritmii, hiperpirexie (efectul scăderii secreţiei sudorale), hipertensiune arterială. Aceste efecte sunt bine cunoscute sub numele de sindrom atropinic. Efectele central nervoase sunt reprezentate de dezorientare, agitaţie, halucinaţii, mişcări dezordonate sugerând un comportament psihotic. Coma (gradul II-III) apare frecvent, în primele 1-3 ore de la ingestie, iar convulsiile sunt relativ frecvente, generalizate, scurte, precoce. Se adaugă semne piramidale (hiperreflectivitate osteo-tendinoasă, reflex cutanat plantar în extensie).

Manifestările cardiace sunt comune, severe şi semnează prognosticul bolnavului. Ele se datoresc atât efectelor anticolinergice cât mai ales cardiotoxicităţii directe a drogului. Prelungirea intervalului QRS pe ECG este cea mai importantă caracteristică a acestei intoxicaţii. Se pot înregistra blocuri AV de gradul I şi II, tahicardie iniţială urmată de bradicardie severă (prognostic sever), tulburări durabile de repolarizare ventriculară, aritmii ventriculare, hipotensiune arterială cardiogenă. Deşi, în timp, tulburările cardiovasculare urmează manifestărilor anticolinergice, ele sunt de durată şi exprimă gravitatea intoxicaţiei. Una dintre cele mai redutabile tulburări de ritm, care apare după o perioadă de bradicardie severă este torsada vârfurilor (QRS peste 0,16 sec). Tahicardia ventriculară apare la pacienţii cu QRS prelungit şi hipotensiune arterială şi este adesea precipitată de convulsii. Acesta este momentul în care se înregistrează cele mai multe cazuri de deces.

Tratament. Spălătura gastrică, aplicată precoce, urmată de administrarea de cărbune activat, reprezintă măsuri terapeutice esenţiale. Unii autori recomandă ca spălătura gastrică şi cărbunele activat să fie aplicate şi la un interval mai lung de la ingestie, deoarece acţiunea anticolinergică a medicamentului întârzie evacuarea stomacului.

Diureza forţată nu este eficientă datorită concentraţiei plasmatice scăzute a antidepresivelor triciclice. Din acelaşi motiv, hemodializa şi metodele de dializă extrarenală rămân ineficiente în această intoxicaţie. Antidotul manifestărilor anticolinergice, Fizostigmina, este recomandată numai în cazurile în care manifestările anticolinergice nu au fost influenţate de restul măsurilor terapeutice. Dozele de fizostigmină sunt de 0,5 mg, lent i.v. (în decurs de 3 minute). Se pot repeta la interval de 10 minute până la o doză totală de 2 mg.

Protecţia împotriva aritmiilor redutabile se poate realiza prin alcalinizare. Alcalinizarea (bicarbonat de sodiu 8,4%, 2-3 mEq/kg) va fi susţinută, administrată la

intervale de 10-20 minute, cu menţinerea unui pH plasmatic de 7,5. Autorii cu experienţă ne sfătuiesc să administrăm bicarbonat de sodiu chiar dacă bolnavul nu are semne evidente de acidoză. Aritmiile ventriculare pot fi favorabil influenţate de administrarea de bicarbonat (sau lactat de sodiu), cu menţinerea unui pH seric de 7-7,5. Este prudent să nu se folosească nici unul dintre aritmicele reputate, cu excepţia lidocainei, care la nevoie va fi administrată 1 mg/kg/doză, lent. i.v., sub control ECG.

Hipertermia se controlează prin mijloace fizice.

Combaterea convulsiilor va fi făcută cu fenitoină i.v. (0,5 mg/kg/minut) în administrare lentă, deoarece benzodiazepinele, pentru care există mai multă experienţă la noi în ţară, cresc toxicitatea cardiacă a antidepresivelor triciclice.

Coma se tratează prin mijloace de susţinere generală şi nu reprezintă o indicaţie expresă pentru administrarea de fizostigmină.

Hipotensiunea arterială se corectează după administrarea de lichide intravenos. Se vor evita aminele presoare, simpaticomimeticele favorizând apariţia aritmiilor ventriculare. Monitorizarea continuă ECG este obligatorie în timpul tratamentului şi se va continua timp de 24 ore după ce traseul ECG s-a normalizat.

Pentru cazurile care evoluează spre deces este bine să se ştie că nivelul seric al toxicului poate creşte *după deces*, prin eliberarea toxicului din ţesuturi.

Barbiturice

Denumiri comerciale:

- Barbiturice cu durată lungă de acţiune (6-12 ore): Barbital, Fenobarbital, Mefobarbital, Metabarbital;
- Barbiturice cu durată medie de acţiune (4-8 ore): Amobarbital (Amital, Dormital, Stadadorm), Butabarbital;
- Barbituricele cu durată scurtă de acţiune (3-4 ore): Ciclobarbital (Phanadorm), Pentotal, Pentobarbital, Secobarbital.

Efectul anconvulsivant şi hipnotic al barbituricelor este bine cunoscut, motiv pentru care acest grup de medicamente lipseşte rar din „farmacia familiei". Barbituricele sunt preferate şi de către sinucigaşi fiind reputate a avea „rezultate sigure". Doza letală de barbiturice este de 65-75 mg/kg pentru cele cu durată lungă de acţiune şi de numai 40-45 mg/kg pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune.

Barbituricele, derivate ale acidului barbituric, au puternic efect hipnotic şi sedativ. Efectul lor farmaceutic principal constă în deprimarea sistemului nervos central, o acţiune a cărei precocitate, intensitate şi durată sunt în funcţie de tipul barbituricului, doza şi calea de administrare. Acţiunea deprimantă se manifestă asupra tuturor etajelor sistemului nervos central, dar mai ales asupra cortexului şi substanţei reticulate. În afara efectului hipnotic, barbituricele produc deprimarea centrilor respiratori (până la apnee), abolirea timpilor bucal şi faringian ai deglutiţiei, retroglosoptoză, hipotonie musculară generalizată, reducerea tonusului şi peristaltismului musculaturii gastrointestinale, vasodilataţie periferică, hipotensiune arterială mergând până la colaps. Mai pot produce reducerea metabolismului bazal şi hipotermie.

Manifestările clinice sunt în funcţie de tipul de barbituric, doza ingerată, vârsta bolnavului, asocierea cu alte droguri. Debutul fenomenelor de supradozare este caracterizat prin aşa-zisa „beţie barbiturică" (mers ebrios, disartrie, vertij, cefalee) la care se asociază uneori lipotimii, greţuri, vărsături. Acest stadiu este urmat de comă. Coma barbiturică este o „comă liniştită", cu hipotonie generalizată (rezoluţie musculară), areflexie osteotendinoasă, abolirea reflexelor cutanate. Pupilele sunt, cel mai adesea, miotice (pot fi şi midriatice) cu păstrarea reflexului fotomotor. Nu există semne neurologice de localizare. În intoxicaţia cu barbiturice cu durată scurtă şi foarte scurtă de acţiune, hipotonia poate fi înlocuită de hipertonie generalizată, reflexe osteotendinoase vii, prezenţa semnului Babinski. Coma se însoţeşte adesea de facies vultos, congestionat şi de transpiraţii abundente. Coma de gradul 3-4 are o mortalitate de 10%.

Acţiunea deprimantă a barbituricelor asupra centrilor respiratori se manifestă prin tulburări de ventilaţie, urmate de oprirea respiraţiei. Apneea este un risc constant şi imprevizibil al intoxicaţiei cu barbiturice, mai ales al celor cu durată scurtă de acţiune. Tulburările respiratorii se pot manifesta ca respiraţie de tip Cheyne-Stokes sau Küssmaul, cu perioade lungi de apnee. Hipersecreţia bronşică şi hipersalivaţia aspirată accentuează tulburările ventilatorii, provocând insuficienţă respiratorie acută însoţită de cianoză. Tulburările respiratorii grave sunt foarte frecvente, apărând în peste 70% dintre cazurile cu comă profundă.

Tulburările circulatorii constau în tahicardie şi hipotensiune arterială, care apar precoce. În intoxicaţia severă se instalează rapid colapsul şi şocul care însoţesc coma profundă (gr. 3-4). Se consideră că depăşirea valorilor concentraţiei serice a barbituricului de 5 mg/dl, pentru barbituricele cu durată scurtă de acţiune, şi de 10 mg/dl pentru cele cu durată lungă de acţiune, este un indicator de evoluţie fatală. Nivelul seric nu este însă un bun indicator prognostic în intoxicaţia cu barbiturice, existând grade variate de toleranţă şi comunicându-se supravieţuiri la niveluri serice mai mari decât cele citate anterior.

În cazurile cele mai grave cu comă profundă, apare hipotermia marcată de cauză centrală, care reprezintă un factor de gravitate şi care accentuează prin ea însăşi perturbările respiratorii, circulatorii şi cele ale metabolismului electrolitic.

În unele cazuri de intoxicaţie barbiturică gravă apar leziuni cutanate manifestate prin edem şi leziuni flictenulare dispuse pe trunchi şi membre (6,5%), cu precădere la coate şi genunchi, unde pot apărea şi escare. Evoluţia

acestora este de lungă durată şi necesită spitalizare prelungită.

ECG poate evidenţia tulburări de repolarizare ventriculară. Transaminazele serice şi lactic dehidrogenaza au valori crescute în majoritatea cazurilor.

EEG arată tulburări progresive ale activităţii electrice a creierului în funcţie de profunzimea comei, de la stadiul I caracterizat prin ritm rapid (14 cicli/sec), cu predominenţa undelor alfa subvoltate, la stadiul IV de traseu izoelectric şi activitate lentă anarhică. Traseul EEG izoelectric nu este un argument pentru sistarea măsurilor terapeutice.

Infecţiile pulmonare grave, septicemiile cu stafilococ sau germeni gram negativi pot complica evoluţia, în cazurile cu comă prelungită.

Intoxicaţia cu asociaţii de barbiturice evoluează de obicei mai grav, cu apnee. Asociaţia între barbiturice şi fenotiazine ca şi între barbiturice şi alcool agravează intoxicaţia barbiturică prin efectul de sumaţie şi de potenţare reciprocă.

Tratament. Evacuarea conţinutului gastric prin administrarea unei cantităţi mari de apă potabilă urmată de provocarea vărsăturilor este prima măsură care trebuie luată dacă starea de conştienţă a bolnavului este încă păstrată. Dacă bolnavul este în stare de comă, se practică intubaţie traheală cu o sondă prevăzută cu balonaş gonflabil pentru evitarea aspirării şi se practică spălătura gastrică.

Instituirea de urgenţă a terapiei de susţinere respiratorii şi circulatorii este de cea mai mare importanţă. Dacă oprirea respiraţiei apare în mod brusc sau bolnavul prezintă pauze mari respiratorii, la domiciliu şi pe timpul transportului, se face respiraţie gură la gură. În spital se practică intubaţie traheală urmată de aspirarea secreţiilor, ventilaţie asistată şi administrare de oxigen. Se asigură accesul la calea venoasă şi se instituie perfuzie cu soluţie glucozată 5% sau ser fiziologic. Dacă apar prăbuşirea tensiunii arteriale şi semne de colaps, se administrează de urgenţă intravenos hemisuccinat de hidrocortizon în doză farmacologică (200-300 mg) şi se pot administra 2-4 mg norartrinal în perfuzie. În secţia de terapie intensivă bolnavul trebuie monitorizat cardiac şi respirator.

Tratamentul şocului are la bază refacerea volemiei prin administrarea iniţială de soluţie glucozată 5% sau/şi soluţie salină izotonă urmată de administrarea de Dextran 40 sau 70, cu precauţia de a nu supraîncărca patul vascular şi de a păstra sau reface echilibrul hidroelectrolitic. Pentru restaurarea şi menţinerea tensiunii arteriale sistolice la 90-100 mmHg (în condiţiile unei oxigenări adecvate prin ventilaţie artificială), se recurge la perfuzia cu noradrenalină 2-4 mg în 500 ml soluţie glucozată 5%.

Pentru grăbirea eliminării toxicului, trebuie asigurată diureza osmotică alcalină care, după unele raportări, reduce cu 2/3 durata comei barbiturice. Fluxul urinar trebuie stabilizat la 3-6 ml/kgcorp/oră. Diureza poate fi realizată prin administrare de soluţie salină izotonă (ser fiziologic) în cantitate care să reprezinte dublul nevoilor de întreţinere, la care se adaugă soluţie molară de bicarbonat de sodiu în doză de 1-2 mEq/kgcorp/doză, perfuzate intravenos în interval de o oră. Dacă este necesar, se va suplimenta aportul de potasiu. pH-ul urinar trebuie menţinut la 7-8. Diureza osmotică alcalinizantă este mai eficientă decât dializa peritoneală pentru eliminarea fenobarbitalului. Pentru majoritatea intoxicaţiilor barbiturice nu este necesară dializa extrarenală, şi oricum se recomandă hemoperfuzia.

Toţi bolnavii în comă barbiturică beneficiază de tratament antibiotic adecvat pentru profilaxia sau tratamentul infecţiilor pulmonare sau/şi sistemice.

Ce trebuie *evitat* în tratamentul comei barbiturice:

- provocarea vărsăturii şi spălătura gastrică la bolnavii în comă (se face intubare traheală prealabilă);
- administrare de droguri excitante ale sistemului nervos central (Pentetrazol, Micoren, Lobelină, stricnină, cafeină ş.a.) care, în cazul depresiei respiratorii severe de origine centrală, nu au nici o valoare terapeutică; chiar dacă reuşesc pentru o scurtă perioadă de timp să stimuleze centrii respiratori bulbari, ulterior efectele sunt contrarii, prin creşterea marcată a nevoilor şi consumului de oxigen ale acestora. În plus, aceste droguri pot provoca aritmii, hipotermie, leziuni renale.

Benzodiazepine

Denumiri comerciale: Alprazolam (Alprox), Bromazepam (Lexotanil), Clobazam (Frisium), Clordiazepoxid (Librium, Napoton), Diazepam (Valium), Lorazepam (Lorans, Lorivan, Merlit), Medazepam (Ansilan, Nobrium, Rudotel), Oxazepam, Nitrazepam, Midazolam (Dormicum)

Benzodiazepinele sunt medicamente din grupul hipnotice-sedative-tranchilizante-miorelaxante, iar unele dintre ele au acţiune anticonvulsivantă de scurtă durată, fiind indicate în tratamentul statusului convulsiv. Acţiunea lor la nivelul sistemului nervos se exercită prin intermediul unor receptori specifici, care facilitează deschiderea canalelor de clor indusă de GABA. Unele benzodiazepine sunt folosite pentru inducţia şi facilitarea anesteziei generale. Ele sunt contraindicate în miastenie. Există două tipuri de receptori specifici pentru benzodiazepine: tipul I (mediază efectele anxiolitice) se găseşte mai ales în cortexul cerebelos şi tipul II de receptori (mediază efectele sedative şi restul efectelor acestor medicamente) se găseşte în cortexul cerebral şi hipocamp.

Manifestări clinice. Deşi efectele clinice ale benzodiazepinelor se exercită la nivelul sistemului nervos central, acestea nu au acţiune toxică directă asupra creierului. Administrate i.v. pot induce stop respirator sau stop cardiac, hipotensiune. Totuşi, benzodiazepinele au un index terapeutic foarte înalt iar morţile atribuite lor sunt rar raportate, mai ales în asociere cu alte sedative

(de ex. barbiturice). Efectul principal al supradozării benzodiazepinelor se caracterizează prin sedare central nervoasă (ataxie, stupoare) iar comele prin benzodiazepine evoluează favorabil în 12-36 de ore prin redistribuţia drogului şi dezvoltarea fenomenului de toleranţă acută. În momentul „trezirii", pacientul rămâne ameţit, apatic, hipoton, cu reacţii motorii lente şi prelungirea timpului de reacţie. Concentraţia plasmatică a benzodiazepinelor se corelează puţin cu severitatea simptomatologiei clinice şi gradul de sedare central-nervoasă.

Tratament. Intoxicaţiile cu benzodiazepine beneficiază de tratament conservator, suportiv. Spălătura gastrică urmată de administrarea de cărbune activat sunt recomandate în primele 2 ore după ingestie. Linia venoasă continuă şi administrarea de lichide parenteral este suficientă pentru a asigura suportul circulator. Nu există nici o măsură terapeutică care să grăbească eliminarea benzodiazepinelor, nici hemodializa şi nici hemofiltrarea, deoarece medicamentul este legat de proteine în ser. Se acceptă ca antagonist specific al benzodiazepinelor Flumazenil (Anexate), un compus cu structură imidazobenzodiazepinică, care se leagă în mod competitiv de receptorii specifici pentru benzodiazepine la nivelul sistemului nervos, reuşind să contracareze rapid efectele sedative, anxiolitice, anestezice şi miorelaxante ale benzodiazepinelor supradozate. EEG revine la traseul caracteristic stării de veghe. Efectul este foarte rapid (1-5 minute). Doza: 200 μg în 30 sec.; doza totală 1 mg, i.v.

Fenotiazine

Denumiri comerciale: Clorpromazina (Clordelazin, Plegomazin, Prozin), Levomepromazină (Nozinan), Proclorperazină (Emetiral, Stemetil), Prometazină (Fenergan, Romergan), Trietilperazină (Torecan), Tioproperazină (Majeptil), Tioridazină (Melleril)

Medicamentele fenotiazinice sunt utilizate pentru acţiunile lor neuroleptice, antipsihotice, antivomitive, unele ca antagonişti ai receptorilor H1. Din punct de vedere al structurii chimice se disting fenotiazine cu catenă laterală alifatică, cu acţiune sedativă dominantă; altele au catena laterală compusă dintr-un inel piperidinic, cu efecte extrapiramidale rare şi, în fine, fenotiazinele piperazinice, cu acţiune antipsihotică evidentă dar care dau frecvent tulburări motorii de tip extrapiramidal. În fine, un grup de fenotiazine acţionează la nivelul zonei chemoreceptoare din bulb, având efecte antiemetice (prin blocarea receptorilor dopaminergici). Acest ultim grup este relativ frecvent utilizat în pediatrie. Există variaţii individuale mari în comportarea farmacocinetică a fenotiazinelor şi, pentru aceeaşi doză terapeutică, se notează efecte adverse în 10% dintre cazuri, uneori chiar după administrarea unei singure doze terapeutice!

Manifestări clinice. Intoxicaţia acută cu fenotiazine produce simptomatologie clinică asemănătoare pentru toate preparatele din acestă grupă.

Tulburările neurologice domină tabloul clinic, prin distonie musculară extrapiramidală de tip parkinsonian şi stare hiperkinetică. Există diferenţe privind efectele extrapiramidale. Cele mai frecvente şi mai pregnante manifestări de acest tip se întâlnesc după fenotiazine piperazinice (Emetiral, Majeptil, Torecan) şi constau din: crize oculogire, ticuri, grimase ale feţei, rigiditate (facies inexpresiv), torticolis permanent, trismus, protruzia limbii (care pare că „nu are loc în gură"), opistotonus. În această fază conştienţa este păstrată dar în cazuri severe poate evolua spre comă. Premergător comei, bolnavii sunt agitaţi, prezintă delir, stare confuzională şi tulburări extrapiramidale. Bolnavii intoxicaţi cu fenotiazine au mioză.

• *Tulburările circulatorii şi respiratorii.* Hipotermia marcată şi hipotensiunea apar numai în intoxicaţii severe, ca expresie a efectelor alfablocante ale fenotiazinelor. Paralizia musculaturii bronşice (bronhoplegie), însoţită de tulburări de ventilaţie, apare în intoxicaţiile severe, în special cu Clorpromazină, Fenergan, Romergan.

Intoxicaţia cu Clorpromazină este însoţită mai frecvent de hipotensiune arterială, care poate merge până la colaps, hipotermie, suprimarea reflexelor osteotendinoase, mioză, hipotonie musculară generalizată, dificultate la deglutiţie, tulburări respiratorii prin bronhoplegie de cauză centrală şi periferică şi cianoză.

Intoxicaţia cu Romergan are o evoluţie particulară: în mai puţin de o oră de la ingestie bolnavul prezintă somnolenţă, stare confuzională, delir, halucinaţii, mişcări carfologice, facies congestionat, vultuos, conjunctive injectate, buze cianotice, respiraţie stertoroasă, polipnee. Bolnavul poate intra în comă cu secuse musculare şi convulsii. Simptomele pot dispărea fără sechele în 24-48 ore. Mortalitatea este mică în intoxicaţia cu Romergan.

• *Alte manifestări* includ: granulocitopenie, hipoglicemie, acetonemie, degenerare retiniană pigmentară (Tioridazida).

Tratament. Dacă bolnavul nu este încă în comă ci prezintă numai somnolenţă se face imediat spălătură gastrică, chiar dacă fenotiazinele au fost ingerate cu mai mult de 6 ore în urmă, deoarece ele întârzie motilitatea şi evacuarea gastrică. Pentru bolnavii în comă, spălătura gastrică se face *după* intubare traheală, cu sondă prevăzută cu balon obturator şi *după* oprirea convulsiilor. Evacuarea gastrică poate fi urmată de administrarea de cărbune activat şi catarctice intestinale. Se tratează insuficienţa respiratorie (intubaţie traheală, aspirarea secreţiilor, ventilaţie asistată oxigen), insuficienţa circulatorie şi hipotensiunea prin administrare intravenoasă de lichide.

Reacţiile distonice domină tabloul clinic al acestor intoxicaţii, impresionează familia şi supără bolnavul. Cea mai recomandată medicaţie este reprezentată de Difenhidramină, de administrat oral sau preferabil i.v. (produsul Benadryl). Doza iniţială este de 2 mg/kg, i.v., după care se recomandă administrarea unei doze de întreţinere de 5 mg/kg/zi, administrată fracţionat de 4 ori

pe zi. Se mai poate recomanda Trihexifenidat (Romparkin) în doză de 2-6 mg (sau 1 tb pentru 10 kg). Levodopa, cel mai eficient antiparkinsonian cunoscut, este greu de mânuit terapeutic şi nu se recomadă în tratamentul acestor intoxicaţii la copil. Diureza forţată sau hemodializa rămân fără efect. Cazurile mortale sunt excepţionale. Hipertermia malignă, semnalată rar în această intoxicaţie, beneficiază de tratament cu Dantrolene i.v., 2,5 mg/kg doză de atac, urmată de administrarea altor doze la fiecare 6 ore, atât timp cât simptomatologia nu poate fi controlată.

Meprobamat

Denumiri comerciale: Meprobamat, Andaxin, Miltown

Este un tranchilizant nebarbituric, folosit în special ca anxiolitic. Este considerat un tranchilizant minor, având şi unele efecte miorelaxante şi anticonvulsivante.

Manifestări clinice. Supradozarea de Meprobamat conduce la sedare central nervoasă, mergând până la comă. Intoxicaţia gravă cu acest medicament se semnalează la o concentraţie serică de 20 mg/dl sau chiar mai mult. Dozele letale se situează între 240-350 mg/kg, deşi decesele prin această intoxicaţie sunt rare şi au fost semnalate mai ales dacă s-au asociat mai multe medicamente cu efect sedativ asupra sistemului nervos. Semnele de intoxicaţie acută sunt reprezentate de comă, convulsii, hipotensiune, depresie respiratorie. Se mai semnalează aritmii, tahicardia alternând cu bradicardia. Hipotensiunea severă şi prelungită semnalată în unele cazuri de intoxicaţii grave cu meprobamat se pare că se datorează acţiunii directe asupra centrului vasomotor. Nu există relaţii între profunzimea comei şi apariţia hipotensiunii (aşa cum este semnalat în intoxicaţia cu barbiturice). Inundaţia căilor respiratorii cu secreţii poate favoriza obstrucţia respiratorie.

Tratament. Spălătura gastrică îşi păstrează valoarea recunoscută. Uneori, s-a semnalat în stomacul acestor pacienţi dezvoltarea unei mase gelatinoase, a cărei apariţie nu este bine explicată dar care favorizează absorbţia prelungită a medicamentului. Această „masă" trebuie să fie extrasă uneori prin gastroscopie! Hipotensiunea arterială este greu de controlat, chiar cu volume de lichide administrate parenteral. Hemodializa poate fi indicată în cazurile cu evoluţie dramatică, cu condiţia ca tensiunea arterială să fie menţinută la valori care să o permită. Hemoperfuzia pare mai eficientă.

Medicamente analgezice, antipiretice şi antiinflamatorii nesteroidice

Acidul acetilsalicilic (aspirina)

Denumiri comerciale: Aspirina, Acesal, Aspegic, Europirin, Upsarin

Manifestări clinice. Ingestia dozei de 150 mg/kg de aspirină este urmată la copil de apariţia manifestărilor de intoxicaţie acută salicilică.

Semnele digestive, provocate de acţiunea iritativă a salicilatului asupra mucoasei gastrice, apar în 2/3 dintre cazuri, sunt precoce şi constau în greţuri, vărsături, uneori cu striuri sanguinolente şi dureri epigastrice. Vărsăturile abundente pot antrena deshidratare, tulburări ale echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic.

Tulburările respiratorii sunt constante, apar precoce, uneori înaintea celor digestive şi pot domina tabloul clinic. Iniţial, bolnavul are polipnee, hiperventilaţie, care realizează alcaloză respiratorie; polipneea accentuată poate antrena deshidratarea bolnavului. În formele avansate, hiperventilaţia este înlocuită de hipoventilaţie prin deprimarea centrilor respiratori. Hipoventilaţia agravează starea bolnavului deoarece acidoza metabolică (celulară) nu mai poate fi compensată. Deprimarea respiratorie este responsabilă de acidoza respiratorie, care se adaugă celei metabolice.

Semnele neurologice sunt constante. În formele uşoare, constau din vertij, cefalee, tinitus, scăderea acuităţii vizuale, ambliopie, tremurături. În formele grave, bolnavul prezintă somnolenţă sau agitaţie, halucinaţii, comă şi convulsii. Pupilele pot fi midriatice sau miotice.

Tulburările vegetative cele mai constante sunt vasodilataţie cutanată, hipertermie şi transpiraţii profuze care pot contribui la deshidratarea bolnavului. În unele cazuri, apar sângerări datorită hipoprotrombinemiei şi disfuncţiei plachetare induse de medicament.

Modificările de laborator în intoxicaţia salicilică evoluează în funcţie de evoluţia spre agravare a intoxicaţiei. În faza iniţială, polipneea şi hiperventilaţia alveolară determină *alcaloză respiratorie* la care se poate adăuga, în unele cazuri, alcaloza metabolică provocată de vărsături. Alcaloza se exprimă prin creşterea pH-ului la valori de peste 7,5 şi scăderea $PaCO_2$. În această fază, rinichiul secretă în mod compensator o cantitate crescută de bicarbonat, însoţită de excreţia crescută de sodiu şi potasiu. Compensarea alcalozei duce la scăderea rezervei alcaline şi la scăderea capacităţii de tamponare a lichidelor intra- şi extracelulare. În intoxicaţiile grave, această modificare metabolică atrage instalarea rapidă a acidozei, exprimată prin scăderea pH-ului şi bicarbonatului plasmatic, cu $PaCO_2$ normală. Acidoza este mixtă (metabolică şi respiratorie): la componenta respiratorie a acidozei determinată de hipoventilaţie (deprimarea centrilor respiratori) se adaugă componenta metabolică provocată în principal de insuficienţa renală funcţională cu retenţie de acizi organici (piruvic, lactic, acetil acetic) care rezultă prin tulburarea metabolismului hidraţilor de carbon (inhibarea dehidrogenazelor indusă de intoxicaţia salicilică). Acidoza se instalează mai rapid şi este mai pronunţată la copii decât la adulţi.

Tulburările hidroelectrolitice constau în principal din deshidratare hipertonă (hipernatremică) determinată de pierderile predominant hidrice prin hiperventilaţie şi hipersudoraţie. O perturbare electrolitică frecventă o

constituie hipopotasemia produsă prin eliminare renală crescută de potasiu o dată cu bicarbonatul (mecanism de compensare a alcalozei iniţiale) şi scăderea reabsorbţiei tubulare a potasiului în insuficienţa renală funcţională. Hiperpotasemia întâlnită în unele cazuri poate fi explicată prin perturbarea de către salicilat a transportului transmembranar al sodiului şi potasiului, cu acumulare de sodiu intracelular şi de potasiu extracelular.

Intoxicaţia salicilică este asociată de obicei cu hipoglicemie moderată.

Dozarea salicilemiei furnizează relaţii importante cu privire la gravitatea intoxicaţiei, cu toate că nu există o corelaţie absolută între nivelul salicilemiei şi simptomatologia clinică. În general, concentraţia salicilatului sub 50 mg/100 ml plasmă este lipsită de simptomatologie clinică; între 50 şi 70 mg/100 ml simptomatologia este uşoară; la o concentraţie între 70 şi 90 mg/100 ml simptomatologia este de gravitate medie, iar între 90 şi 130 mg/100 ml, intoxicaţia este gravă sau foarte gravă, cu evoluţie adesea fatală.

Tratamentul intoxicaţiei salicilice constă în:

- provocarea vărsăturii imediat după ingestie şi spălătură gastrică cu cărbune activat, la bolnavii cu stare de conştienţă păstrată. Spălătura poate fi făcută chiar şi la 10 ore după ingestia salicilaţilor;
- provocarea diareei osmotice prin lăsarea în stomac, pe sonda de spălătură gastrică, a unei cantităţi de 100-150 ml manitol soluţie 20%, ceea ce măreşte eliminarea digestivă a salicilatului. În acest scop, mai pot fi folosite purgativele saline, sulfatul de sodiu sau magneziu. Pentru împiedicarea absorbţiei salicilatului care a trecut de pilor, se administrează per oral cărbune activat în doză de 1,5 g/kilocorp;
- diureza osmotică alcalinizantă trebuie aplicată chiar de la început şi chiar în fazele de alcaloză respiratorie; creşterea pH-ului urinar determină creşterea considerabilă a *clearance*-ului salicilaţilor prin urină. Diureza osmotică alcalină se obţine prin administrare intravenoasă de lichide în cantitate de 30 ml/kilocorp/oră, primele ore şi soluţie de bicarbonat de sodiu 84‰, în doză de 2-3 mEq/kc. Pentru evitarea hipopotasemiei este necesar adausul în perfuzie a soluţiei de clorură de potasiu 74,6‰, în doză de 1-2 mEq/kc. Pentru prevenirea convulsiilor hipocalcemice care pot apărea în condiţii de alcaloză se administrează în perfuzie calciu gluconic soluţie 10%, 10-15 ml la fiecare litru de soluţie perfuzată;
- în intoxicaţiile grave, însoţite de acidoză marcată, aceasta se combate tot prin administrarea intravenoasă de bicarbonat de sodiu, a cărei cantitate poate fi reglată în funcţie de rezultatul determinărilor echilibrului acidobazic. Tot în scopul combaterii acidozei mai poate fi folosită soluţia THAM;
- în formele foarte grave de intoxicaţie salicilică, când salicilemia depăşeşte 90-100 mg/100 ml plasmă, cea mai eficace metodă de epurare extrarenală este hemodializa. Dializa peritoneală şi exsanguinotransfuzia sunt indicate la copii, fiind eficiente pentru eliminarea rapidă a salicilatului şi combaterea acidozei severe;
- pentru prevenirea hemoragiilor se administrează fitomenadionă (vitamina K) 10 mg/zi, intramuscular sau intravenos;
- hipoglicemia se corectează prin administrare de glucoză în soluţiile perfuzate.

Paracetamol

Denumiri comerciale: Adol, Aldolor, Doliprane, Eferalgan, Panadol, Tylenol.

Paracetamolul este larg utilizat în practica pediatrică, în care a înlocuit parţial aspirina şi derivaţii. Este folosit pentru acţiunea antipiretică şi analgezică, fiind metabolizat în ficat, în parte prin conjugare cu glutationul. După ingestia unei supradoze de paracetamol, substratul de glutation necesar metabolizării devine insuficient şi apar căi metabolice alternative, metabolitul toxic producând necroză celulară hepatică. Prin fenomenul de inducţie enzimatică, dacă s-a asociat şi fenobarbital, acesta creşte activitatea enzimelor microsomale care formează metabolitul toxic şi creşte toxicitatea hepatică a paracetamolului (citoliza hepatică). Nivelul plasmatic toxic de paracetamol este de 200 µg/ml după 4 ore de la ingestie sau de 50 µg/ml la 12 ore de la ingestie. Pentru concentraţii serice similare, toxicitatea paracetamolului este mai redusă la copilul sub vârsta de 10 ani. Doza toxică într-o intoxicaţie acută este de 150 mg/kg sub vârsta de 12 ani, în timp ce o doză unică de 7,5 g este suficientă pentru un adolescent.

Manifestările clinice ale intoxicaţiei cu paracetamol evoluează în trei stadii. În primele ore după ingestie, bolnavul prezintă greţuri, vărsături, transpiraţii, paloare şi stare de rău general, uneori somnolenţă, dar fără semne de depresie respiratorie, în cazul în care nu au fost ingerate şi alte substanţe. Faza a doua, care apare la 1-2 zile după ingestie, constă în remisiunea simptomatologiei iniţiale şi durează 1-2 zile, după care apar manifestările celei de-a treia faze, corespunzătoare hepatocitolizei acute toxice (72-96 ore): dureri epigastrice şi în hipocondrul drept, hepatomegalie, icter. În acest stadiu pot fi asociate semne de insuficienţă renală (prin necroză tubulară acută) şi de insuficienţă miocardică. Examenele de laborator evidenţiază creşterea transaminazelor şi bilirubinemiei, alterarea testelor de coagulare şi hipoglicemie. Aceste modificări sunt determinate de instalarea necrozei hepatice centrolobulare. După 3-7 zile de la ingestia toxicului, se poate instala coma hepatică, cu evoluţie letală. Rezoluţia tulburărilor se aşteaptă după 7-14 zile.

Tratamentul constă în provocarea vărsăturii şi efectuarea spălăturii gastrice cât mai precoce după ingestie, deoarece paracetamolul se absoarbe rapid din tubul digestiv. Lichidul de spălătură gastrică trebuie să conţină cărbune activat, care este foarte eficient pentru absorbţia şi eliminarea substanţei prin materiile fecale. Eficacitatea cărbunelui activat este maximă dacă administrarea lui se face în prima oră după ingestia toxicului şi minimă după o oră. Antidotul eficient pentru prevenirea leziunilor hepatocelulare este N-acetilcisteina (Mucomyst) soluţie 20%, care se hidrolizează rapid în cisteină, agentul protector hepatic (sursă de glutation). Se administrează pe cale orală (cât mai rapid de la ingestia dozei toxice), pe stomacul gol (cărbunele activat scade absorbţia N-acetilcisteinei) diluată 5% în suc de fructe sau apă (3 părţi diluant, o parte antidot). Doza de încărcare administrată iniţial este de 140 mg/kilocorp, urmată de doze de câte 70 mg/kc la interval de 4 ore, timp de 2-3 zile (sau 17 doze). Acest tratament trebuie instituit în primele 16 ore; după acest interval de timp eficacitatea lui este aproape nulă. În cazul apariţiei vărsăturilor după administrarea antidotului, fie se repetă doza completă, fie acesta se administrează pe cale intrarectală.

Medicamente stimulante ale sistemului nervos central

Cafeina

Manifestări clinice. Ingestia unor mari cantităţi de cafeină sau de cafea (nescafé) produce greţuri, vărsături, dureri epigastrice, vertij, tulburări de vedere (miozã, reducerea câmpului vizual, ambliopie), cefalee, tahicardie, palpitaţii, senzaţie de constricţie toracică. Pot apărea tulburări de ritm cardiac: aritmie extrasistolică supraventriculară. În formele grave apar convulsii epileptiforme. Copiii sunt mai sensibili decât adulţii la acţiunea toxică a cafeinei.

Tratamentul este nespecific. Se practică spălătura gastrică, diureza forţată, tratamentul anticonvulsivant prin administrarea de diazepam sau fenobarbital.

Teofilina

Manifestări clinice. Intoxicaţia cu teofilină se întâlneşte mai frecvent la copii decât la adulţi. S-au descris cazuri de moarte subită chiar la administrarea intravenoasă a unor doze terapeutice, dacă injectarea se face rapid. Primele semne constau în vărsături, hiperexcitabilitate, agitaţie, stare confuzională. Urmează convulsiile tonico-clonice generalizate care pot deveni subintrante (stare de rău convulsiv), rebele la tratament. Pupilele sunt miotice sau midriatice, reflexele osteotendinoase sunt vii, hiperkinetice, bolnavul este febril, tahicardic şi cu semne clinice de deshidratare. Poate apărea aritmie extrasistolică. În cazurile grave, vărsăturile pot fi sanguinolente, iar tensiunea arterială se prăbuşeşte. Examenele de laborator evidenţiază albuminurie, hiperpotasemie, retenţie azotată (în cazul apariţiei leziunilor renale), creşterea transaminazelor serice (când se produc leziuni hepatice). Hipertermia majoră, anuria, hematemeza, starea de rău convulsiv, creşterea transaminazelor şi evidenţierea dilatărilor venoase la examenul fundului de ochi sunt semne de prognostic sever.

Tratament. În intoxicaţia prin ingestie, spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat trebuie aplicată cât mai rapid. La domiciliu se administrează o cantitate crescută de lichide (apă) şi se provoacă vărsătura. Pentru grăbirea eliminării toxicului, se instituie diureza osmotică neutră. Dializa peritoneală aplicată în cazurile extrem de grave la copil are rezultate puţin satisfăcătoare. În funcţie de prezenţa în tabloul clinic iniţial sau de apariţia lor în evoluţie, se tratează hipertermia, convulsiile. Tulburările de ritm se remit pe măsura eliminării toxicului din organism. Administrarea efedrinei este contraindicată, putând accentua tulburările de ritm.

Alte intoxicaţii medicamentoase

Intoxicaţia cu digitală şi derivaţi

Denumiri comerciale: Digitoxină (Digitalin), Digoxină (Lanicor, Lanoxin), Lanatozid C, Deslanozid.

Glicozizii cardiaci rămân cel mai important medicament pentru tratamentul insuficienţei cardiace. Datorită întrebuinţării largi şi a preţului relativ mic, preparatele digitalice se află cu uşurinţă la îndemâna copiilor. Una dintre particularităţile acestor droguri este aceea că distanţa între doza terapeutică şi doza toxică este foarte mică. Doza toxică pentru sugari realizează o concentraţie serică de 4-5 ng/ml, în timp ce nivelele considerate toxice la copilul mai mare sunt de 3 ng/ml. Distanţa dintre doza terapeutică şi doza toxică este foarte mică şi ţine de factori individuali, susceptibilitate legată de vârstă, echilibru electrolitic, prezenţa unei boli inflamatorii miocardice. Interferarea metabolismului glicozizilor cardiaci se face în funcţie de coexistenţa unor boli hepatice sau renale. Depleţia de potasiu este una dintre condiţiile care predispun cel mai frecvent la apariţia fenomenelor de supradozaj digitalic. Acesta trebuie identificat şi tratat precoce, la cele mai subtile semne, înainte ca semnele de toxicitate declarată să fie evidente clinic. Intoxicaţia cu digitalice este semnalată la copiii trataţi cronic cu glicozizi cardiaci pentru boli cardiace care generează insuficienţă cardiacă sau la copiii care au ingerat accidental o supradoză de digitalice.

Semnele cele mai precoce de supradozaj digitalic pe care le întâlnim la sugarii trataţi cronic cu glicozizi cardiaci sunt greţurile, vărsăturile şi anorexia, fără alte semne ECG sau clinice. Prematurii au un risc crescut de intoxicaţie digitalică, din cauza clearance-ului renal scăzut.

Manifestările clinice ale intoxicaţiei cu digitală pot fi extracardiace (digestive, nervoase) şi cardiace. Manifestările cardiace sunt reprezentate de tulburări de conducere intracardiacă cu blocuri de diferite grade şi aritmii, unele ameninţătoare de viaţă. Tipul şi severitatea acestor tulburări sunt strâns legate de doză. Ritmul cardiac este mai degrabă bradicardic, dar ectopiile supraventriculare sau cele ventriculare, între care tahicardia ventriculară, care poate deveni ameninţătoare de viaţă, au fost semnalate în egală măsură la copil şi la adult. Adesea, pe acelaşi traseu ECG se pot surprinde tulburări variate de ritm şi de conducere, modificări de fază terminală, subdenivelarea segmentului ST, aplatizarea sau inversarea undei T, interval QT scurtat. Evoluţia intoxicaţiei digitalice pe un cord anterior sănătos este în general favorabilă, dar dacă survine la un bolnav cu afecţiune cardiacă anterioară, prognosticul poate fi mai rezervat. Vârsta este un element important de prognostic, intoxicaţia digitalică fiind mai bine tolerată de sugari şi copiii mici. Insuficienţa hepatică şi renală cronică preexistente agravează evoluţia intoxicaţiei cu digitalice.

Tratament. În intoxicaţiile cu digitalice pe cale orală trebuie făcută de urgenţă spălătura gastrică. Deşi majoritatea bolnavilor prezintă vărsături spontane, spălătura gastrică trebuie, practicată după încetarea acestora, la cel mult o oră de la ingestia preparatelor de glicozizi digitalici, pentru îndepărtarea resturilor de medicament neabsorbite. Se foloseşte suspensia de cărbune activat care adsoarbe bine glicozizii digitalici. Spălătura gastrică poate fi urmată de administrarea, eventual tot pe sonda gastrică, a unui purgativ salin.

– *Colistiramina,* rezină schimbătoare de ioni insolubilă, administrată pe cale orală, adsoarbe digoxina pe care apoi o elimină prin fecale. Doza iniţială: 4-5 g, apoi câte 4 g la 6 ore.

– *Diureza forţată* prin administrarea unei cantităţi crescute de lichide intravenos şi de furosemid este în general ineficientă în intoxicaţia digitalică, deoarece drogul se fixează rapid, în cea mai mare parte în fibra miocardică, iar cantitatea existentă în sânge circulă legată de proteinele plasmatice. Eficienţa furosemidului creşte dacă este administrat în prima oră după ingestia drogului. Diureza osmotică cu manitol este mai eficientă, deoarece determină modificări electrolitice minime, evitându-se hipopotasemia. Dializa peritoneală şi hemodializa sunt ineficiente.

– *Potasiul* este considerat antidotul intoxicaţiei cu digitalice (intră în competiţie cu acestea din urmă pentru receptorii miocardici). Potasiul reduce automatismul crescut al centrilor ectopici care apar în intoxicaţia digitalică, suprimând astfel aritmiile digitalice. Având în vedere faptul că legarea potasiului de fibrele miocardice este relativ labilă, în timp ce legarea digoxinei este stabilă, eficacitatea administrării potasiului este mai mare dacă aceasta se face cât mai precoce în raport cu momentul intoxicaţiei. Administrarea potasiului este considerată ca terapie de elecţie în tahicardia paroxistică supraventriculară blocată (cu bloc atrioventricular), ca şi în ritmurile joncţionale care pot apărea în tratamentul digitalic al fibrilaţiei atriale. Administrarea potasiului se face iniţial intravenos folosindu-se soluţia molară de clorură de potasiu (concentraţie 74,6‰) în doză de 2-3 mEq/kc în perfuzie cu soluţie de glucoză 5%, perfuzate în interval de 1,5-2 ore. Se continuă administrarea pe cale orală sub controlul ECG.

Anticorpii antidigoxină (obţinuţi din ser de oaie imunizată antidigoxină), fragment Fab, constituie tratamentul modern al formelor grave de intoxicaţie, cu tulburări de ritm ameninţătoare de viaţă. Fragmentele Fab reacţionează cu glicozidul cardiac care se comportă ca o haptenă. Pe serii comunicate în literatură indicaţiile de utilizare a anticorpilor antidigoxină sunt următoarele: doza de digoxină ingerată să fie peste 0,3 mg/kg, bolnavul să aibă o afecţiune cardiacă subiacentă sau un nivel seric al digoxinei de peste 25 ng/ml, să prezinte o tulburare de ritm ameninţătoare de viaţă, instabilitate hemodinamică. După administrarea i.v. a acestor anticorpi (80 mg fragment Fab pentru fiecare 1 mg de digoxină), ameliorarea clinică şi ECG se aşteaptă în 30-40 de minute. Doza poate fi repetată la nevoie.

Bradicardia sinusală poate fi tratată cu Atropină (0,01 mg/kg/i.v.). Gradele severe de bloc atrio-ventricular necesită uneori pacing.

Hemoperfuzia cu adsorbanţi de tipul rezinelor pare a rezolva situaţiile critice, dacă anticorpii anti-digoxină nu ne stau la dispoziţie.

Intoxicaţia cu atropină şi derivaţi

Denumiri comerciale: Atropină sau Butilscopolamină (substituenţi de sinteză ai atropinei): Buscopan, Buscovital, Scobutil. Distonocalm conţine alcaloizi de belladonă, secară cornută, amital şi propanolol.

Parasimpaticoliticele sau anticolinergicele sunt utilizate pentru a inhiba spasmele musculaturii netede, prin blocarea stimulilor vegetativi parasimpatici, antagonizând competitiv acetilcolina la nivelul receptorilor colinergici postsinaptici. Atropina este un antagonist al efectelor muscarinice.

Intoxicaţia acută cu substanţe din această categorie realizează un tablou clinic alarmant în special prin prezenţa tulburărilor de comportament şi a convulsiilor, în timp ce manifestările toxice de tip atropinic pot fi pe plan secundar.

Manifestări clinice. Iniţial apare sete intensă, uscăciunea mucoasei bucale, jenă la deglutiţie, urmate de tulburări de vedere cu midriază, paralizia acomodării, fotofobie. Din partea aparatului cardiovascular: tahicardie, creşterea presiunii arteriale, vasodilataţie cu roşeaţa tegumentelor (în special a feţei). Alte simptome: retenţie de urină (glob vezical), distensie abdominală şi încetinirea tranzitului intestinal, febră. În intoxicaţiile severe apar semne nervoase manifestate prin agitaţie psihomotorie, stare confuzională, halucinaţii, mişcări coreiforme, convulsii.

Acestea sunt urmate de instalarea comei, colapsului şi depresiei respiratorii, care pot antrena moartea.

Tratament. În intoxicaţia prin ingestie se face spălătură gastrică, urmată de diureză osmotică neutră. Semnele periferice ale intoxicaţiei cu atropină pot fi combătute prin administrarea de fizostigmină în doză de 0,02-0,06 mg/kc sau prostigmină (Miostin) 1-4 mg. Dozele pot fi repetate la nevoie, până la apariţia semnelor muscarinice. Semnele nervoase centrale ale intoxicaţiei se tratează prin administrare de barbiturice cu durată scurtă de acţiune sau diazepam. Tratamentul hipertermiei se face prin mijloace fizice hipotermizante (împachetări); se poate administra, în acest scop, şi plegomazin. Tahicardia severă necesită administrare de betablocante (propranolol). În formele grave, cu depresie respiratorie marcată sau care necesită tratament anticonvulsivant în doze mari, se recurge la intubare traheală şi ventilaţie asistată. În aceste cazuri se aplică terapia de susţinere pentru menţinerea echilibrului hidroelectrolitic şi acidobazic. În cazuri foarte grave, în care tratamentul menţionat este ineficient, se recurge la dializă extrarenală (substanţele din această categorie dializează foarte bine deoarece au greutatea moleculară mică şi nu sunt legate de proteinele plasmatice).

Intoxicaţia cu izoniazidă (HIN)

Izoniazida acidului nicotinic, cunoscută sub numele de hidrazidă (HIN) este larg utilizată ca tuberculostatic major, administrat în doze prelungite (săptămâni, luni, ani) în profilaxia şi tratamentul tuberculozei. Este obişnuit ca acest medicament să se găsească în cantităţi mari la îndemâna copiilor în familii în care se efectuează profilaxia antituberculoasă mai multor minori din familie şi tratamentul antituberculos al cel puţin unui adult. Creşterea incidenţei tuberculozei în ultimul timp a crescut remarcabil probabilitatea unor intoxicaţii accidentale cu HIN. Chiar administrată în doze terapeutice, HIN are foarte multe efecte adverse (estimate la peste 5% dintre persoanele care o primesc în mod cronic). Cele mai cunoscute efecte adverse sunt cele toxice hepatice sau chiar fenomene autoimune, nevrită optică, nevrită periferică. Administrată fără precauţii speciale unui copil care face convulsii în doză de 14 mg/kg/zi poate induce convulsii la peste 3% dintre pacienţi.

Manifestările clinice ale intoxicaţiei acute cu HIN apar în intoxicaţii accidentale (la copil) sau dacă acest medicament, devenit accesibil (se distribuie gratuit pentru tratamentul tuberculozei!) este folosit în scop suicid. Dozele care induc fenomene de toxicitate acută depăşesc 1,5 g şi sunt de obicei de 6-10 g pentru adult. Nivelul toxic seric care anunţă o intoxicaţie severă este de 30 μg/ml. Simptomatologia se instalează foarte curând după ingestie (30-60 minute), în plină sănătate aparentă. După câteva manifestări digestive se instalează triada simptomatică caracteristică intoxicaţiei cu HIN şi anume convulsii recurente, acidoză metabolică severă şi comă. Simptomatologia neurologică domină tabloul clinic, substanţa având asemănări structurale cu acidul nicotinic şi fiind un cunoscut inhibitor al citocromului P450. Dar mecanismul esenţial prin care se realizează fenomenele toxice nervoase în intoxicaţia cu HIN este depleţia marcată de piridoxină la nivelul sistemului nervos, cu scăderea activităţii transaminazelor piridoxin-dependente.

Acidoza metabolică severă este consecinţa acumulării de acid lactic, rezultat din activitatea musculară crescută în timpul crizelor prelungite de convulsii. Chiar după cedarea convulsiilor, bolnavul poate rămâne în comă peste 24 de ore şi se consideră că acesta este efectul depleţiei de catecolamine. Activitatea musculară prelungită poate fi la originea mioglobinuriei, semnalată în formele grave de intoxicaţie.

Tratamentul presupune măsuri generale comune oricărei intoxicaţii (suport ventilator, cale venoasă deschisă, rehidratare parenterală, spălătura gastrică, cărbune medicinal). Acidoza metabolică severă impune tratament cu bicarbonat pentru corectarea dezechilibrului. Veritabilul antidot al acestei intoxicaţii este piridoxina (vitamina B6) care se va administra i.v., câte 1 g pentru fiecare g de HIN înghiţit, iar dacă doza ingerată este necunoscută, 5g/kg şi pe zi. Toleranţa la doze mari de vitamina B6 este caracteristică acestei intoxicaţii.

Intoxicaţia acută cu fier medicamentos

Preparatele orale de fier, frecvent utilizate în pediatrie, pot genera intoxicaţii acute cu fier dacă doza zilnică recomandată este depăşită copios („drageurile cu fier servite în loc de bomboane!"). Ingestia a 30-60 mg/kg fier elemental este considerată toxică pentru copil iar doza letală este estimată la 200-250 mg/kg.

Manifestări clinice. Tabloul clinic al intoxicaţiei cu fier are un model tipic de evoluţie. *Stadiul I* (perioada iniţială) evoluează în primele 30 minute – 6 ore de la ingestie şi se manifestă prin semne digestive (vărsături, uneori sanguinolente, diaree şi dureri abdominale). *Stadiul II* (perioada de latenţă) urmează în evoluţia următoarelor 2-12 ore şi este sărac în semne clinice, cu îmbunătăţirea stării bolnavului. *Stadiul III*, care evoluează la 12-24 de ore de la ingestie, se caracterizează prin manifestări sistemice cu şoc, acidoză metabolică, hiperglicemie, sângerări, febră. În acest stadiu poate interveni decesul. *Stadiul IV* (48-96 ore de la ingestie) se caracterizează prin semne de insuficienţă hepatică acută şi semne neurologice majore (comă şi convulsii). În *stadiul V* (tardiv), după a 5-a săptămână de la intoxicaţia acută, poate apărea stenoza pilorică ca sechelă tardivă.

Diagnosticul intoxicaţiei acute cu fier impune determinarea sideremiei şi a capacităţii totale de legare a fierului (N = 105-350 μg/dl). Dacă sideremia ajunsă în jurul valorii de 350 μg/dl este rareori simptomatică, în schimb, o sideremie de 500 μg/dl este considerată potenţial letală. Dacă aceste valori nu se pot determina,

se poate utiliza pentru diagnostic testul de provocare cu desferoxamină (Desferal) care se execută astfel: se injectează i.m. bolnavului 50 mg/kg din această substanţă şi se observă apariţia culorii roz a urinei, care indică eliminarea fierului liber. Radiografia abdominală pe gol poate identifica tabletele în stomac sau de-a lungul tubului digestiv şi există raportări în literatură de îndepărtare a lor prin gastrostomie (!)

Tratament. Primele măsuri terapeutice sunt comune tuturor intoxicaţiilor (reechilibrare circulatorie, spălătură gastrică etc.)

Sideremia care nu depăşeşte 350 µg/dl şi o capacitate totală de legare a fierului de peste 350 µg/dl nu necesită tratament specific. Bolnavii cu sideremie de circa 500 µg/dl se află în stare gravă şi necesită monitorizarea funcţiilor vitale. Administrarea de Desferal (desferoxamină) devine un imperativ. Desferoxamina este un acid polihidroxamic produs de *Streptomyces pylosus*, capabil să cheleze specific fierul liber din transferină sau feritină, dar nu pe cel din hemoglobină, mioglobină şi enzimele care conţin fier. 100 mg de desferoxamină chelează 8,5 mg fier ionic. Doza recomandată de desferoxamină este de 90 mg/kg/doză, i.m., doză care se repetă la interval de 8 ore, până când sideremia scade sub capacitatea totală de legare a fierului. Dacă starea bolnavului este foarte gravă, Desferoxamina poate fi administrată i.v. dar într-un ritm care nu va depăşi 15 mg/kg/oră. Dacă injecţia i.v. de Desferal se face prea rapid pot apărea accidente (hipotensiune, rash facial, urticarie, chiar şoc). După intrarea în perioada de convalescenţă supravegherea poate continua, deoarece între sechelele tardive ale intoxicaţiei se notează stenoza pilorică!

INTOXICAŢII CU SUBSTANŢE CHIMICE DIN MEDIUL CASNIC ŞI INDUSTRIAL

Intoxicaţia acută cu monoxid de carbon

Monoxidul de carbon (CO) este un gaz incolor, fără miros, care se amestecă foarte bine cu aerul. Este un gaz cu potenţial toxic care apare în cursul arderilor incomplete (gaze, combustibil solid, în special cărbune), gaze de eşapament. Accidente profesionale cu monoxid de carbon sunt posibile în mine, ca urmare a autooxidării cărbunelui! Cele mai frecvente intoxicaţii cu monoxid de carbon apar în mediul casnic, prin arderea incompletă a cărbunelui în sobe cu defecte de tiraj.

Toxicitatea CO se datoreşte în principal combinării acestuia cu hemoglobina, cu care formează carboxihemoglobina (reacţie reversibilă). În formarea carboxihemoglobinei, CO dislocă foarte rapid oxigenul de pe molecula hemoglobinei, deoarece afinitatea hemoglobinei pentru CO este de 250 ori mai mare decât pentru oxigen! Cantitatea de carboxihemoglobină formată este în funcţie de concentraţia CO în aerul inspirat. Rezultă scăderea cantităţii de oxigen din sânge şi a oxigenării ţesuturilor.

Manifestările clinice sunt strâns legate de concentraţia de carboxihemoglobină, cea mai sensibilă la hipoxie fiind celula nervoasă:

– *Tulburări neuropsihice.* În intoxicaţiile severe, tabloul clinic este dominat de comă, precedată de tulburări senzoriale (vâjâituri în urechi, scotoame), stare ebrioasă, pierderea capacităţii de raţionament, agitaţie maniacală. Toate acestea explică de ce bolnavul nu sesizează pericolul în care se află. Coma se instalează pe măsura creşterii concentraţiei de carboxihemoglobină, este calmă sau agitată, fără semne de localizare, dar cu tulburări neurologice constante: hipotonie generalizată, flască, areflexie osteotendinoasă, dar şi hipertonie cu hiperreflectivitate mergând până la aspectul de rigiditate prin decerebrare. Hipotonia generalizată este un semn de gravitate. Uneori, pot fi întâlnite şi semne neurologice de localizare: reflex Babinski, tremor, clonus al piciorului, convulsii şi mioclonii. Pupilele pot fi miotice sau midriatice şi nu rareori acestea alternează.

– *Tulburările cardiovasculare* constau în tahicardie sinusală 140-160/min, hipotensiune arterială şi colaps. Tulburările ECG mai frecvent întâlnite la bolnavii comatoşi constau în tulburări de repolarizare de tipul ischemiei subepicardice (T aplatizat sau negativ). Nu există paralelism între tulburările ECG şi concentraţia carboxihemoglobinei.

– *Tulburările respiratorii* sunt expresia hipoxiei şi a acţiunii directe a CO asupra membranei alveolocapilare, căreia îi modifică permeabilitatea. Cea mai gravă manifestare este edemul pulmonar acut, care apare mai frecvent la copii şi tineri, uneori din prima zi de evoluţie, alteori în cazul comei prelungite.

– *Tulburările vegetative,* apărute în formele severe, constau în hipertermie, tulburări vasomotorii, hiperpnee.

– *Manifestări cutanate.* Culoarea roşie-zmeurie a feţei, descrisă clasic, este un semn important pentru diagnostic, dar rar întâlnit în practică. Mai pot fi întâlnite flictene la locurile unde se exercită presiune asupra tegumentelor şi placarde eritematoase diseminate.

Evoluţia este fatală în 20-25% dintre cazuri, în special la bolnavii aflaţi în comă de peste 48 ore, depistaţi tardiv (expunere prelungită la CO).

Tratament. După scoaterea bolnavului din mediul toxic, tratamentul constă în administrarea de oxigen, combaterea edemului pulmonar acut toxic, a colapsului, a convulsiilor şi edemului cerebral. Oxigenul este considerat antidotul intoxicaţiei cu oxid de carbon, oxigenoterapia fiind elementul esenţial al tratamentului tuturor formelor de intoxicaţie cu CO. Ea este cu atât mai eficientă cu cât se aplică mai precoce şi cu cât oxigenul se administrează la o presiune mai mare decât presiunea atmosferică; oxigenoterapia hiperbară (barocameră, 2-3 şedinţe) este mult mai eficientă. Durata oxigenoterapiei izobare trebuie să fie de 24 ore; oxigenul izobar se administrează permanent bolnavului în comă.

Intoxicaţia acută cu alcool etilic

Intoxicaţia acută cu băuturi alcoolice se întâlneşte atât la copiii mici, rămaşi nesupravegheaţi cât şi adolescenţii care dau astfel semne de „vitejie". Halena alcoolică şi anamneza atrag atenţia examinatorului asupra acestui tip de intoxicaţie.

Manifestările clinice sunt în directă legătură cu concentraţia de alcool din sânge şi evoluează în 3 faze:

– *faza de excitaţie* (alcoolemie de 50-150 mg/dl) se caracterizează prin stare de excitaţie, logoree, comportament fizic şi verbal necenzurat, nesesizarea pericolelor, scăderea capacităţii de observare, a acuităţii vizuale şi a promptitudinii reflexelor. Aceste semne sunt consecinţa efectului deprimant al alcoolului asupra centrilor nervoşi superiori (care au rol inhibitor asupra centrilor subcorticali). Vasodilataţia periferică explică senzaţia de căldură şi roşeaţa acestor pacienţi. Pacientul se aşază la volanul automobilului fără reţineri, având senzaţia că este omnipotent.

– faza următoare, supranumită şi *faza medico-legală*, corespunde unei alcoolemii de 150-250 mg/dl, când „se produc cele mai grave accidente de maşină". Vorbirea este incoerentă, precizia mişcărilor scade remarcabil, apare mers titubant.

– *coma alcoolică* corespunde unei alcoolemii de peste 250 mg/dl şi se datoreşte acţiunii narcotice a alcoolului. Pacientul are o comă liniştită, fără convulsii, cu respiraţie stertoroasă, cu halenă alcoolică care precizează diagnosticul. Pupilele pot fi normale sau midriatice iar ROT sunt abolite. Convulsiile eventuale sunt explicate de hipoglicemia care însoţeşte concentraţiile ridicate de alcool. Coma se instalează după consumul unor doze subletale de alcool (doza letală este considerată de 500 mg/dl). Durata unei come alcoolice netratate este de 6-12 ore dar copilul mic poate deceda în cursul comei alcoolice. Măsurarea glicemiei şi a echilibrului acidobazic sunt necesare.

Tratament. Atitudinea terapeutică este comună oricărei intoxicaţii, cu specificaţia că bolnavul este adus de obicei târziu după ingestie, în stadiul de comă, iar spălătura gastrică devine inoperantă. Afectarea hepatică anterioară tulbură metabolizarea etanolului. Tratamentul de bază este reprezentat de perfuzii cu glucoză 5-10% care să grăbească arderea alcoolului, cu specificaţia că perfuziile cu fructoză par şi mai eficiente din acest punct de vedere. Dozele mari de glucoză administrate cresc nevoile de vitamine hidrosolubile şi se recomandă suplimentarea acestora (tiamină, 100 mg).

Intoxicaţia acută cu alcool metilic

Alcoolul metilic este utilizat ca solvent industrial pentru îndepărtarea petelor de vopsele, sherlac; mai este conţinut în soluţiile pentru fotocopiere, în tipografie, în industria de pielărie şi mătase artificială, în soluţii pentru lustruirea mobilei. Doza letală este de 15-30 ml de metanol sau între 50-100 ml din soluţia de 40%. Cea mai frecventă cale de pătrundere în organism a alcoolului metilic este calea digestivă, dar el poate pătrunde şi prin inhalaţie sau chiar transcutan. Atunci când există semne clinice de intoxicaţie, concentraţia de alcool metilic din sânge variază între 10-100 mg/dl. Prin metabolizare, alcoolul metilic se transformă în aldehidă formică şi acid formic, sub acţiunea aceleiaşi enzime hepatice care metabolizează şi alcoolul etilic şi anume alcooldehidrogenaza hepatică, cu diferenţa că metabolizarea lui este de 5 ori mai lentă. Acidul formic este răspunzător de gravitatea acidozei metabolice care însoţeşte această intoxicaţie gravă. Date de literatură arată că intoxicaţia cu alcool metilic a constituit cea mai frecventă cauză de orbire în rândul armatei americane, în timpul ultimului război mondial!

Manifestări clinice. Intoxicaţia cu alcool metilic nu produce semnele comune de „beţie", cunoscute pentru intoxicaţia cu alcool etilic. În formele uşoare apar tulburări senzoriale (vertij, cefalee). Simptomatologia este intricată dacă s-a ingerat un amestec de alcool etilic cu alcool metilic, alcoolul etilic întârziind metabolizarea alcoolului metilic. Simptomatologia caracteristică, majoră, şi anume apariţia tulburărilor vizuale, se înregistrează după o latenţă de 2-3 zile. Manifestările vizuale se caracterizează prin vederea neclară, îngustarea câmpului vizual, fotofobie, manifestări care evoluează spre pierderea acuităţii vizuale. Sechela cea mai de temut a acestei intoxicaţii este reprezentată de amauroză, care se poate instala brusc sau progresiv, putând fi tranzitorie sau definitivă. Examenul fundului de ochi evidenţiază în aceste cazuri atrofie optică toxică. În stadiile finale grave ale intoxicaţiei apar comă profundă, convulsii, hipotermie, cianoză. Prognosticul se corelează cu gradul de acidoză, atât în ceea ce priveşte supravieţuirea cât şi în relaţie cu tulburările vizuale, veritabila caracteristică a acestei intoxicaţii. Se pare că afectarea nervului optic se produce prin acumularea formaldehidei la nivelul retinei.

Tratament. Spălătura gastrică se impune cât mai curând de la ingestie. Este de preferat să fie efectuată cu soluţie de apă bicarbonatată 4%. Antidotul intoxicaţiei cu alcool metilic este reprezentat de alcoolul etilic, care are acţiune competitivă la nivelul alcooldehidrogenazei hepatice. Se administrează sub formă de perfuzie, în soluţie de glucoză 5%, în care concentraţia etanolului este de 10%. Se perfuzează o cantitate de 66 mg/kg/oră alcool etilic. Această terapie este suficientă dacă concentraţia alcoolului metilic nu depăşeşte 20 mg/dl. Pentru a fi eficient ca antidot, concentraţia serică a alcoolului etilic trebuie să ajungă la 100 mg/dl. Foarte important se dovedeşte tratamentul acidozei severe cu soluţie de bicarbonat molară, 3 mEq/kg. Hemodializa este indicată la o concentraţie serică de alcool metilic de peste 50 mg/dl (cu acidoză severă şi tulburări vizuale).

Intoxicaţia acută cu etilenglicol

Etilenglicolul este substanţa utilizată ca antigel la motoarele cu ardere internă, dar ea se mai găseşte inclusă în unele cosmetice sau este folosită în scop industrial ca solvent.

Substanţă incoloră, inodoră, hidrosolubilă, se absoarbe exclusiv pe cale digestivă, după care se distribuie cu mare rapiditate în toate lichidele organismului. Un procent mic de toxic (sub 25%) se elimină nemodificat în urină, iar restul se metabolizează în metaboliţi toxici, aldehide precum glicoaldehida, glicolat şi glioxilat, substanţe responsabile de simptomatologia intoxicaţiei şi de edemul cerebral celular, care domină iniţial tabloul clinic.

Clinica este dominată iniţial de simptome neurologice, urmate de acidoză metabolică severă (acumulare de acid lactic) şi eliminare masivă de oxalat de calciu în urină în primele 5 ore după ingestie, ceea ce constituie veritabila particularitate a intoxicaţiei cu etilenglicol.

Manifestările clinice evoluează în 3 faze.

Prima fază este descrisă între primele 30 de minute – 12 ore şi se caracterizează prin manifestări central nervoase – ataxie, confuzie, somnolenţă, tulburări de vorbire, greţuri, vărsături, eventual convulsii şi comă. Simptomatologia seamănă cu cea din intoxicaţia cu etanol, cu menţiunea că lipseşte însă halena alcoolică specifică. Puncţia lombară efectuată pentru diagnostic diferenţial poate mări confuzia, căci arată pleiocitoză şi creşterea concentraţiei de proteine, ca într-o meningoencefalită! Tabloul biologic este dominat de acidoza metabolică severă.

În cea de-a doua fază a intoxicaţiei (12-18 ore de la ingestie) se dezvoltă simptomatologia cardiorespiratorie (tahipnee, tahicardie, edem pulmonar acut, cianoză). În această fază se depun cristale de oxalat de calciu în plămân şi cord.

Ultima fază evoluează la 1-3 zile după ingestie şi se caracterizează prin insuficienţă renală (oligurie, dureri lombare, hematurie).

Foarte caracteristic (şi unic) pentru această intoxicaţie este apariţia în urină a unor cristale de oxalat de calciu, în cantitate neobişnuit de mare şi variate ca formă. Dacă la 5 ore de la ingestie aceste cristale de oxalat de calciu nu au fost identificate în urină, intoxicaţia acută cu etilenglicol poate fi îndepărtată ca eventualitate diagnostică. Cristalele de oxalat de calciu pot fi evidenţiate şi pe biopsii renale secvenţiale, deşi aspectul histopatologic evidenţiază necroză acută tubulară şi nefrită interstiţială. La un număr mic dintre supravieţuitori apar semne de insuficienţă renală cronică, iar după 1-2 săptămâni pot apărea paralizii multiple de nervi cranieni sau neuropatie senzitivo-motorie demielinizantă.

Diagnosticul de certitudine se poate susţine doar prin identificarea toxicologică a etilenglicolului, prin cromatografie în gaz, metodă care nu este la îndemână în spitalele obişnuite. Doza minimă letală este de 1,4-1,6 ml/kg (sau 100 ml pentru adult), dar timpul de înjumătăţire se prelungeşte remarcabil în asociere cu ingestia de etanol.

Tratament. Terapia de urgenţă seamănă cu cea a tuturor intoxicaţiilor cu alcool şi se caracterizează prin tratament suportiv precedat de decontaminarea gastrică. Eficienţa cărbunelui nu a fost demonstrată.

Anamneza semnificativă şi modificările urinare caracteristice permit începerea tratamentului înaintea apariţiei tuturor semnelor clinice caracteristice intoxicaţiei cu etilenglicol.

Acidoza metabolică gravă beneficiază de tratament agresiv cu bicarbonat de sodiu (uneori, dozele necesare sunt neobişnuit de mari), sub controlul pH-ului şi al gazelor sanguine. Dozele mari de bicarbonat necesare realizează hipernatremie. Scăderea calciului seric este frecvent semnalată (se crede că rezultă mai ales prin chelarea calciului cu oxalaţi).

Etanolul este un inhibitor competitiv al oxidării etilenglicolului de către alcool-dehidrogenază (considerat antidot specific). Etanolul încetineşte ritmul metabolizării toxicului în aldehide toxice şi favorizează eliminarea nemetabolizată a etilenglicolului. Se administrează în soluţie de 500 ml glucoză 5%, etanol 10% în primele 20-30 de minute, urmată de PEV lentă de 70-100 ml/h. Se monitorizează nivelul seric al etanolului, care trebuie menţinut la valori de 92-135 mg/dl (100-200 mg/dl) sau de 20-30 mmol/l. Un nivel seric al etanolului de 50-100 mg/dl asigură saturarea alcool-dehidrogenazei, deşi şi doze mult mai mici (2 mg/dl) inhibă 50% din activitatea enzimei. Se mai recomandă dializa renală (la doze de etilenglicol ce depăşesc 50 ml/dl şi pH<7,15), hemoperfuzie şi, cu rezultate incerte, se recomandă suplimentarea cu piridoxină (50 mg) sau cu tiamină (100 mg x 2). Recent, a fost recomandat ca antidot specific în intoxicaţia cu etilenglicol (şi alcool metilic) Fomepizol. Fomepizol este un inhibitor competitiv al alcooldehidrogenazei. Se poate administra oral sau i.v., doza de încărcare este de 15 mg/kg, urmată de doze de 10 mg/kg la fiecare 12 ore (următoarele 4 doze) apoi din nou 15 mg/kg la 12 ore, până când nivelul seric al etilenglicolului sau metanolului scade la <20 mg/dl. Indicaţia este aceeaşi ca şi pentru etanol (anamneză de ingestie de etilenglicol, acidoză metabolică severă, nivel seric >20 mg/dl). Este un produs foarte scump dar are numeroase avantaje faţă de etanol în tratamentul acestei intoxicaţii. Piridoxina (500 mg/zi) şi tiamina (100 mg x 4) par a constitui cofactori în metabolismul etilenglicolului şi au fost recomandate, de asemenea, ca antidot nespecific.

Intoxicaţia acută cu derivaţi de petrol

Benzina, petrolul lampant, motorina

Manifestări clinice. Simptomatologia intoxicaţiei cu benzină este diferită în funcţie de calea de pătrundere în organism şi de cantitatea de toxic absorbită în sânge. Inhalarea masivă de benzină duce la pierderea bruscă a

stării de conştienţă, comă, convulsii şi moarte rapidă. În formele de gravitate medie de intoxicaţie cu vapori de benzină apar iritarea conjunctivelor cu lăcrimare abundentă, agitaţie, vertij, ataxie cu mers nesigur (beţie hidrocarburică). Dacă expunerea se prelungeşte, apar delirul, coma cu tresăriri musculare şi convulsiile tonicoclonice. Coma se poate prelungi câteva zile, caz în care apar bronhopneumonie şi edem pulmonar acut toxic. Ingestia de benzină este urmată de greţuri, vărsături cu miros de benzină (important pentru diagnostic). În timpul vărsăturilor, bolnavul aspiră vapori de benzină sau chiar benzină lichidă, aspiraţie responsabilă de apariţia pneumoniei (la început chimică, apoi bacteriană prin suprainfecţie). Pe măsură ce benzina se absoarbe în organism, apar manifestările clinice descrise anterior (comă, convulsii, şoc). Afectarea pulmonară se manifestă prin dispnee, tuse, cianoză, raluri umede şi semne de edem pulmonar acut. Examenul radiologic evidenţiază pneumonie cu focare confluente. Evoluţia pneumoniei este de lungă durată şi se poate însoţi de pleurezie, uneori purulentă. Ingestia de petrol lampant şi motorină determină manifestări digestive (greţuri, vărsături) precum şi pe cele pulmonare menţionate.

Tratament. În intoxicaţia prin inhalare, după scoaterea bolnavului din mediul toxic se administrează oxigenoterapie pe sondă sau mască. Internarea în spital este obligatorie. În formele severe cu comă şi insuficienţă respiratorie gravă, se practică intubarea traheală şi ventilaţia mecanică cu aport suplimentar de oxigen. Se abordează calea venoasă pentru administrarea soluţiei de glucoză 5% şi vitamina C 0,5-1 g, cu precauţie pentru a nu hiperhidrata bolnavul (pericol de edem pulmonar acut!). Convulsiile se tratează cu diazepam intravenos sau intramuscular.

În intoxicaţia prin ingestie se administrează de urgenţă pe cale orală, ulei de parafină 3 ml/kc (captează hidrocarburile lichide, împiedicând absorbţia acestora). Se face apoi spălătura gastrică cu soluţie de cărbune activat. Având în vedere pericolul aspirării hidrocarburilor volatile şi de apariţie a pneumoniei, unii autori recomandă spălătură gastrică numai după intubare traheală cu sondă prevăzută cu balonaş gonflabil. În practică însă, se poate face spălătura gastrică chiar şi fără intubarea bolnavului, cu precauţia de a nu provoca vărsături; evacuarea gastrică se va face prin sifonaj (aspirare cu seringa prin sonda de spălătură). După spălătura gastrică, se lasă în stomac 50-60 ml ulei de parafină. Se poate continua cu administrare de cărbune activat pe cale orală, deoarece acesta adsoarbe hidrocarburile lichide din petrol. Pentru prevenirea infecţiei pulmonare se face tratament cu o asociere de antibiotice eficiente în special împotriva infecţiei stafilococice. Se recomandă asocierea de penicilină cu oxacilină sau/şi aminoglicozid. În cazurile grave se face tratamentul şocului. Se vor evita: epinefrina (pericol de fibrilaţie ventriculară pe un miocard sensibilizat de toxic) şi analepticele nervoase centrale.

Hidrocarburi aromatice (naftalina)

Naftalina este o hidrocarbură aromatică, foarte volatilă, care nu este hidrosolubilă dar se dizolvă în alcool şi benzen. Este utilizată în condiţii casnice ca insecticid „tradiţional".

Acest derivat se absoarbe pe cale respiratorie şi digestivă şi mai puţin pe cale cutanată. Acţiunea toxică a naftalinei se exercită asupra hematiilor circulante, pe care le hemolizează. Susceptibilitatea indivizilor la acţiunea hemolitică a naftalinei este determinată genetic, fiind reprezentată de deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază eritrocitară. Naftalina produce hemoliză şi la subiecţii care nu suferă de deficit de G6PD eritrocitară.

Manifestări clinice. Inhalarea vaporilor de naftalină produce greţuri, vărsături, cefalee, transpiraţii profuze, agitaţie. În cazul ingestiei se adaugă dureri abdominale. Intoxicaţia gravă evoluează cu disurie, hematurie, comă, convulsii. Anemia hemolitică se manifestă, de regulă, după a treia zi, cu paloare şi icter. Frotiul din sângele periferic arată anizopoikilocitoză, eritroblastoză, formare de corpi Heinz. În formele cu hemoliză intravasculară gravă anemia este severă, însoţită de leucocitoză, febră, icter, hemoglobinurie, insuficienţă renală acută şi afectare hepatică. Au fost semnalate cazuri de sugari cu defect de G6PD care au inhalat vapori de naftalină (haine ţinute la naftalină în sezonul cald, fără a fi aerisite în prealabil, venite în contact cu sugarul).

Tratament. În intoxicaţia prin ingestie se administrează imediat apă şi se provoacă vărsăturile. Spălătura gastrică este mai eficientă. Pe sondă se administrează apoi un purgativ salin (15-20 g sulfat de magneziu). În anemia hemolitică se administrează hidrocortizon hemisuccinat în doză iniţială de 100 mg, urmat de 25-50 mg la 6 ore interval (ar limita hemoliza determinată de naftalină). În hemoliza acută intravasculară se practică transfuzii mici şi repetate de masă eritrocitară. În prezenţa hemoglobinuriei se procedează la alcalinizarea urinii, prin administrare de soluţie de bicarbonat de sodiu 84‰, 2-3 mEq (2-3 ml/kc) şi se instituie diureza osmotică cu manitol. În prezenţa convulsiilor şi comei se aplică tratament anticonvulsivant şi tratament funcţional suportiv. Insuficienţa renală acută poate persista 1-2 săptămâni până la remisiune completă. Contraindicaţiile terapeutice: uleiurile vegetale şi laptele ca antidot (naftalina este solubilă în grăsimi).

Toxice methemoglobinizante

Anilina (tuşul şi alţi coloranţi care conţin anilină)

Anilina se absoarbe prin piele, pe cale respiratorie şi digestivă. Se găseşte în cerneluri, tuş, vopseluri, iar inhalarea de anilină rezultă prin arderea substanţelor plastice, caz în care se adaugă CO.

Manifestările clinice sunt strâns legate de formarea methemoglobinei, efectul toxic principal al acestui aminoderivat. Produsul este foarte toxic la om, cantităţi mici de anilină putând produce methemoglobinemie cu sfârşit letal. Cianoza devine evidentă la o methemoglobinemiei de peste 15% din cantitatea totală a hemoglobinei. Cantitatea de methemoglobină de 45-50% este foarte periculoasă prin apariţia comei, iar la o concentraţie de peste 60% decesul este aproape inevitabil la copil. Cianoza este însoţită de manifestări legate de hipoxie, care nu se corectează prin administrarea de oxigen şi care se manifestă în cazurile grave prin instalarea comei. O altă manifestare hematologică a intoxicaţiei cu anilină şi derivaţi constă în anemie hemolitică cu prezenţa de corpi Heinz, apărută în formă mai severă la copiii cu deficit de G6PD eritrocitară. Icterul poate fi consecinţa hemolizei dar şi a afectării toxice hepatice. În cazurile grave de hemoliză, aceasta este însoţită de hemoglobinurie şi methemoglobinurie. Se poate instala insuficienţa renală acută cu oligurie şi chiar anurie. Moartea bolnavului se produce de obicei în şoc.

Tratament. În intoxicaţia prin contact cutanat, se spală tegumentele, inclusiv pielea păroasă a capului şi unghiile, cu apă caldă şi săpun. În intoxicaţia prin ingestie se face spălătură gastrică cu soluţie de hipermanganat de potasiu 1:10 000, după care se administrează, pe sonda gastrică, un purgativ salin. Se aplică diureză forţată. Se administrează intravenos substanţe oxidoreducătoare: albastru de metilen soluţie 1‰ în cantitate de 1-2 ml/kc sau Helthion 20-40 mg (1-2 fiole); în cazurile grave, acestea se pot repeta de 2-3 ori/zi. În cazurile severe, cu comă, se aplică tratament de susţinere, combaterea aritmiilor şi insuficienţei renale acute. Transfuzia de sânge sau masă eritrocitară poate fi utilă în cazurile severe de anemie hemolitică. În cazurile cu insuficienţă renală acută şi methemoglobinemie rezistente la tratamentele menţionate, se recurge la dializa extrarenală (hemodializă). Vitamina C administrată i.v. este o alternativă recomandată în intoxicaţiile methemoglobinizante, în doză de 30 mg/kg, doză care se poate repeta. Modul de acţiune este însă mai lent decât albastrul de metilen. S-au mai recomandat oxigen hiperbar şi chiar exsanguinotransfuzie.

Intoxicaţia acută cu substanţe corozive

Acizi corozivi

Contactul cutanat cu acizi concentraţi produce arsuri chimice de diferite grade, de la eritem la flictene şi ulceraţii. Ingestia provoacă leziuni ulceronecrotice severe ale tractului digestiv superior, vărsături hemoragice, dureri violente la deglutiţie şi senzaţie de arsură retrosternală, diaree cu scaune sanguinolente, şoc. Inhalarea vaporilor produce iritarea mucoaselor la nivelul arborelui traheobronşic, cu edem glotic, edem pulmonar acut.

Baze corozive

Ingestia de baze corozive, puternic alcaline, constituie din nefericire o eventualitate relativ frecvent întâlnită în cadrul intoxicaţiilor accidentale ale copiilor, atât timp cât se mai menţin gospodării de tip tradiţional şi fabricarea săpunului se face încă la domiciliu, pentru valorificarea resturilor de grăsime. Victimele cele mai frecvente sunt copiii preşcolari. Ingestia de „sodă caustică" se menţine încă drept metodă de protest a adolescenţilor care planifică o sinucidere. Calea de pătrundere a toxicului este cea digestivă. Bazele corozive realizează leziuni importante la nivelul porţii de intrare (cavitate bucală dar şi esofag), datorită particularităţii acestora de a produce necroză de lichefiere, prin apariţia proteinaţilor alcalini solubili. Datorită structurii chimice diferite a bazelor, leziunile au gravitate variabilă, mai uşoare la ingestia „sodei de rufe" (carbonat de sodiu şi de potasiu), mai grave după ingestia de amoniac (hidroxid de amoniu) şi foarte grave după ingestia de „leşie" sau „sodă caustică" (hidroxid de sodiu, respectiv hidroxid de potasiu, cunoscut şi sub numele de potasă caustică). Toate aceste substanţe sunt extrem de alcaline şi acţionează coroziv la nivelul ţesuturilor de unde şi denumirea de baze corozive pe care a primit-o acest subcapitol. Reacţia chimică cu ţesuturile este una exotermă, care agravează leziunile tisulare produse de acţiunea chimică per se. Se produc rapid leziuni profunde la poarta de intrare, penetrante, cu risc de perforare şi infectare.

Manifestări clinice. Leziunile orofaringiene apar imediat şi se caracterizează prin ulceraţii sângerânde, edem inflamator, sialoree, disfagie. Edemul inflamator poate fi extrem de sever, poate să împiedice alimentarea orală şi chiar să realizeze dispnee de tip obstructiv superior. Saliva abundentă nu poate fi înghiţită din cauza durerilor şi se scurge din gura copilului. Particularitatea acestor leziuni constă în aceea că leziunile bucale se vindecă fără sechele, în schimb leziunile esofagiene produc stricturi (practic întotdeauna prezente, chiar şi atunci când se declară că victima „nu a înghiţit"). Scurgerea de salivă care conţine o cantitate mare de bază corozivă favorizează arsurile esofagiene, care se soldează invariabil cu stricturi esofagiene, de diferite grade de gravitate. Pericolul cel mai mare este cel al perforaţiei esofagiene precoce, care se poate complica cu şoc, mediastinită supurată etc. Perforaţia gastrică este şi ea posibilă, fiind urmată de peritonită. Contactul cu ochii se soldează de asemenea cu arsuri severe, care pot conduce la pierderea globilor oculari.

Tratament. În intoxicaţia cu substanţe corozive, în primul rând trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii superioare. Obstrucţia severă faringo-laringiană se realizează prin leziuni ulceronecrotice şi edem; poate fi necesară traheostomia. Se asigură ventilaţia adecvată. Se tratează insuficienţa respiratorie şi şocul. Se

administrează oxigen, în special în intoxicaţiile cu acizi volatili. În intoxicaţiile prin ingestie, se administrează de urgenţă pe cale orală apă sau lapte, în scopul diluării toxicului pătruns în stomac. Această manevră trebuie făcută încă de la domiciliul bolnavului. Nu se folosesc pentru diluare şi tamponare acizi slabi sau, respectiv, baze slabe deoarece reacţiile chimice ale acestora cu bazele şi respectiv acizii corozivi sunt exoterme, căldura rezultată putând agrava leziunile ulceronecrotice. Folosirea apei sau altor substanţe pentru diluarea toxicului este contraindicată în prezenţa perforaţiilor digestive, şocului şi leziunilor severe ale căilor respiratorii superioare. *Sunt contraindicate: provocarea vărsăturilor, spălătura gastrică (pericol de provocare a perforaţiilor) şi administrarea catarcticelor intestinale (purgative).* În prezenţa leziunilor cutanate sau oculare, se spală cu cantităţi mari de apă sau soluţie salină izotonă, timp de 20 min, preferabil în flux continuu.

Administrarea corticoterapiei, cu efect antiinflamator şi cicatrizant, este controversată, dar dacă se face, trebuie începută cât mai rapid posibil; se poate folosi prednison 1-2 mg/kc/zi pe cale orală, hidrocortizon hemisuccinat sau metilprednisolon 4 mg/kc. Antibioterapia profilactică este controversată, dar devine necesară în prezenţa complicaţiilor. Chirurgul şi O.R.L.-istul trebuie consultaţi imediat, pentru a putea aprecia exact extinderea şi gravitatea leziunilor. Perforaţia tubului digestiv impune tratament chirurgical de urgenţă. În privinţa momentului esofagoscopiei, există divergenţe de atitudine dar majoritatea autorilor o recomandă în primele 12-24 de ore de la ingestie. Este contraindicată practicarea sa precoce dacă există obstrucţii importante ale căilor respiratorii superioare sau perforaţii. Cea mai moderată atitudine este de a se face prima esofagoscopie de evaluare a posibilelor sechele ale tractului aerodigestiv superior în a 3-a săptămână de la accident, atunci când leziunile bucale sunt complet vindecate. După acest moment se poate stabili dacă există stricturi esofagiene şi sunt necesare dilataţii („bujiraj"), al căror execuţie şi ritm este stabilit de către medicul specialist ORL, de la zilnice la o dată pe săptămână. Durata acestor dilataţii este de asemenea extrem de variabilă. Oricum, o esofagoscopie de control este obligatorie după toate ingestiile de baze corozive, chiar dacă clinic nu se semnalează tulburări de deglutiţie şi de pasaj esofagian, pentru a surprinde momentul unor leziuni reversibile. Gravitatea variabilă a leziunilor impune uneori gastrostomie încă din faza acută a intoxicaţiei sau mai târziu, în aşteptarea plastiei de esofag, adesea necesară.

Intoxicaţia acută cu pesticide

Pesticide organofosforate

Pesticidele denumesc un grup de substanţe toxice utilizate pentru combaterea dăunătorilor din agricultură. Există un număr impresionant de produse din această categorie, cu grade variate de toxicitate. În categoria pesticidelor organofosforate, substanţa activă este reprezentată de ortofosfaţi, ortotiofosfaţi, fosfonaţi, tiofosfonaţi, pirofosfonaţi, pirofosforamide. Iată acum câteva denumiri comerciale ale acestor produse: Paration, Malation, Dipterex, Paraoxon, TEPP, Sulfatep, OMPA.

Proprietatea fundamentală a acestor produşi este aceea de a inhiba ireversibil colinesteraza, împiedicând accesul acesteia la substratul acetilcolină care se acumulează în cantităţi anormale la terminaţiile colinergice. Calea de pătrundere a toxicului în organism este digestivă, cutanată şi, mai rar, inhalatorie (mai ales în intoxicaţiile profesionale).

Manifestările clinice ale intoxicaţiei cu substanţe organofosforate sunt descrise ca fiind grupate în 3 sindroame principale:

- *sindromul muscarinic*: mioză, diminuarea acuităţii vizuale, tulburări de acomodare, lăcrimare, sialoree abundentă, rinoree abundentă, hipersecreţie bronşică, bronhospasm, laringospasm, transpiraţii abundente, vărsături, diaree, colici abdominale, hipotensiune arterială, bradicardie, colaps;
- *sindromul nicotinic*: astenie generală, slăbiciune musculară, fibrilaţii şi crampe musculare, convulsii tonicoclonice, contracturi musculare şi, în faze avansate, paralizii musculare;
- *sindromul nervos central:* hiperexcitabilitate, cefalee, vertij, adinamie, somnolenţă, tulburări de coordonare motorie, convulsii, comă. În practică, aceste semne şi simptome sunt intricate, realizând tablouri clinice complexe. Pacienţii exhală un miros asemănător usturoiului, care poate fi mascat dacă produsul a fost amestecat cu petrol.

În raport cu gravitatea intoxicaţiei se descriu trei forme clinice:

- uşoară: mioză caracteristică, rinoree, lăcrimare, sialoree, bronhospasm moderat. Simptomele se ameliorează spontan în 2-3 zile;
- medie: simptomele respiratorii sunt pe primul plan şi constau în dispnee progresivă cu sindrom obstructiv (expir prelungit, *wheezing*), hipersecreţie bronşică marcată. Mioza este constantă şi persistentă, se adaugă fibrilaţii musculare la nivelul feţei şi extremităţilor, hipersalivaţie marcată. Mioza asociată cu hipersecreţii pulmonare, care se „scurg" în valuri din cavitatea bucală, asociate cu grave tulburări de senzoriu constituie aspectul caracteristic al acestei faze, dominată de edem pulmonar acut toxic;
- gravă: comă, convulsii tonicoclonice generalizate, aritmii cardiace, paralizii musculare. Paralizia muşchilor respiratori, bronhospasmul şi hipersecreţia bronşică antrenează insuficienţă respiratorie acută severă.

Precizarea diagnosticului se bazează pe istoricul contactului cu substanţe organofosforate (ingestie, cutanat),

halena de usturoi, prezenţa miozei caracteristice însoţită la început de fasciculaţii musculare, apoi de manifestările respiratorii (edem pulmonar acut necardiogen). Proba terapeutică cu atropină şi reactivatori ai colinesterazei este de o deosebită valoare: persistenţa simptomatologiei la administrarea unor doze mici de atropină (1-3 mg), pledează pentru intoxicaţia cu organofosforate, în timp ce apariţia semnelor de atropinizare (midriază, uscăciunea mucoaselor, tahicardie) după administrarea acestei doze exclude intoxicaţia.

Examenul de laborator specific modificat în intoxicaţia cu substanţe organofosforate este scăderea activităţii colinesterazelor serice. Gradul de inhibare a colinesterazei este paralel cu severitatea tulburărilor clinice: 20-50% din valoarea normală în formele uşoare, 10-20% în formele medii şi sub 10% în formele grave (valori normale: 5 ui/ml). *Revenirea la normal a activităţii colinesterazei serice se face lent, în 4-5 săptămâni.* De regulă, în formele severe de boală, netratate, moartea survine în primele 12-24 ore.

Complicaţia cea mai redutabilă a acestei intoxicaţii este encefalopatia toxică reziduală, efect al acţiunii directe a toxicului asupra proceselor de fosforilare oxidativă şi de oxidare la nivelul celulelor cerebrale, precum şi asupra transportului electroliţilor la nivelul membranei neuronale, cu ieşirea potasiului şi magneziului în spaţiul extracelular şi intrarea în celulă a sodiului şi calciului. La instalarea encefalopatiei contribuie în mare măsură şi hipoxia cerebrală marcată şi prelungită determinată de insuficienţa respiratorie din cazurile severe.

Tratament. Rapiditatea intervenţiei terapeutice este esenţială în intoxicaţia cu pesticide organofosforate. Administrarea de atropină este prima măsură terapeutică de urgenţă (antidot), doza şi calea de administrare fiind în funcţie de gravitatea clinică. În formele uşoare, se recomandă 1-2 mg sulfat de atropină administrat intramuscular sau intravenos (0,02-0,05 mg/kg) doză care se repetă după 5-10 min, până la apariţia semnelor de atropinizare. În formele medii, se administrează 2-4 mg intravenos, doză repetată până la apariţia semnelor de atropinizare. În formele grave, se injectează intravenos o doză iniţială de 5-10 mg de atropină, urmând ca dozele ulterioare şi intervalul de timp la care trebuie repetate să fie dictate de evoluţia cazului şi apariţia/dispariţia semnelor de atropinizare. Recăderile impun menţinerea unei atropinizări permanente, timp de mai multe zile (7), mai ales dacă este vorba de o intoxicaţie prin ingestie.

Relativ recent (2000), în Departamentul de Toxicologie al Spitalului Clinic de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu" din Bucureşti a fost asistat cazul unei adolescente de 15 ani care a ingerat accidental o cantitate necunoscută dintr-un pesticid organofosforic. Simptomatologia clinică se încadra în stadiul de mare gravitate, iar activitatea colinesterazelor serice era scăzută la zero. A fost necesară administrarea unei cantităţi incredibil de mari de atropină (6600 de fiole!!), administrată i.v. în decurs de 7 zile, majoritatea cantităţii în primele 24 de ore. Această cantitate a fost dictată de reapariţia semnelor clinice de intoxicaţie la fiecare întrerupere temporară a administrării de atropină. În evoluţie, a apărut icter, prin componentă hepatocelulară toxică şi componentă hemolitică, precum şi manifestări de insuficienţă renală, care nu au necesitat însă hemodializă. Pacienta a părăsit spitalul după 4 săptămâni, fără sechele neurologice (encefalopatie toxică), descrise frecvent în formele grave de intoxicaţie cu substanţe organofosforice. În fig. 16.3. este imaginea adolescentei fotografiată împreună cu cele 6600 fiole de atropină care i-au fost administrate (epuizând într-o noapte depozitele de medicament din Capitală).

A doua măsură terapeutică care se impune este cea a administrării de substanţe activatoare ale colinesterazei. Acestea sunt reprezentate de mai multe produse şi anume Toxogonin (Merk), Pyrangit, substanţa activă fiind

Fig. 16.3.

obidoxima sau Contration, Protapam, substanţa activă fiind pralidoxima. Oximele corectează efectele toxice la nivelul joncţiunii neuromusculare şi accelerează reactivarea spontană a colinesterazei inhibate. Toxogonin-ul se administrează i.v. în doze variabile, în funcţie de gravitatea formei clinice. Se începe de obicei cu administrarea unei fiole i.v. Doza recomandată este de 4-8 mg/kg, ca doză iniţială. Fiolele de Pyrangit şi Toxogonin conţin 250 mg de substanţă. Dozele se repetă la interval de 4-6 ore, până când simptomatologia intoxicaţiei se remite şi nivelul pseudocolinesterazei serice creşte la minimum 2,5 u.i./ml. Toxogonin este contraindicat în intoxicaţiile cu carbamaţi, tabloul clinic prezentând asemănări. Administrarea oximelor trebuie *să urmeze* administrării antidotului specific – atropina! Eficacitatea terapeutică a oximelor scade după 3 zile de administrare, printr-un fenomen care a fost denumit „fenomen de îmbătrânire" (colinestereza este inactivată ireversibil după acest interval).

O altă variantă terapeutică propusă în literatură este administrarea de pseudocolinesterază exogenă, obţinută din concentrat liofilizat de enzimă, din plasma umană. Se poate administra chiar plasmă umană proaspătă care conţine cantităţi apreciabile de colinesterază.

Abia după ce au fost luate aceste două măsuri de urgenţă, se aplică tratamentul general al intoxicaţiilor (decontaminare digestivă prin spălătură gastrică, decontaminarea tegumentelor prin spălare cu apă şi săpun, îndepărtarea îmbrăcăminţii care ar putea păstra urme de toxic).

În sfârşit, paralel cu urmărirea atentă a bolnavului şi menţinerea unei atropinizări confortabile (atenţie la recăderi, care sunt foarte frecvente în primele 24 de ore şi în formele grave de intoxicaţie), se iau măsuri generale de asistenţă a comei, convulsiilor, aritmiilor cardiace. Acestea din urmă pot beneficia de administrarea de xilină i.v. (50 mg în bolus, urmată de o doză de întreţinere de 2 mg/minut, i.v.). Uneori este necesară conversia electrică. Edemul pulmonar toxic nu are cauză cardiacă şi va fi tratat cu atropină, substanţă care „usucă" rapid secreţiile. Convulsiile beneficiază de tratament anticonvulsivant clasic cu benzodiazepine. Fenobarbitalul şi fenotiazinele pot avea efecte nedorite de deprimare a centrului respirator.

Urmărirea atentă a copilului intoxicat cu substanţe organofosforice este obligatorie, chiar dacă s-au semnalat ameliorări după primele măsuri terapeutice, deoarece scăderea durabilă a colinesterazelor serice se poate solda cu recăderi chiar în timpul spitalizării. Acestea ar putea fi ocazionate de absorbţia suplimentară de toxic de la nivelul tegumentelor, dacă decontaminarea acestora nu s-a făcut conştiincios. Nu sunt rare situaţiile în care recăderile apar la întoarcerea bolnavului la domiciliu, după o spitalizare cu durată medie de 7-10 zile, timp în care s-a refăcut clinic dar nu şi-a putut reface nivelul de colinesterază. Această situaţie corelată cu decontaminarea insuficientă la domiciliu par să favorizeze o recădere, de data aceasta la o doză mai mică de toxic, dar care acţionează asupra unui organism „sensibilizat".

Efecte tardive. Moartea intoxicaţilor netrataţi survine în primele 24-48 de ore şi a celor trataţi în următoarele 10 zile prin complicaţii tardive – disfuncţie hepatică, anomalii de coagulare, neuropatie periferică, sindrom Guillain-Barré, tulburări de ritm (apar de obicei după 7 zile).

Carbamaţi

Carbamaţii sunt un grup de insecticide derivate din acidul carbamic. Ele sunt larg folosite în agricultură şi în grădinăritul casnic. Cele mai utilizate sunt Baygon, Furadan, Carbaryl, Sevin ş.a.

Insecticidele carbamate sunt inhibitori reversibili ai colinesterazei. Acţionează în organism prin carbamilarea reversibilă a enzimei acetilcolinesteraza, permiţând acumularea de acetilcolină (ca şi insecticidele organofosforate). Carbamaţii sunt absorbiţi în organism prin inhalare, ingestie şi absorbţie cutanată.

Deosebirea dintre insecticidele carbamate şi cele organofosforate. Ca şi organofosforatele, insecticidele carbamate sunt inhibitori ai colinesterazei. Diferenţele constau în următoarele:

1. insecticidele organofosforate determină inhibarea ireversibilă a colinesterazelor, în timp ce complexul carbamil-enzimă este reversibil şi disociază mult mai uşor şi mai repede decât complexele organofosforate.
2. În intoxicaţiile cu insecticide carbamate sindroamele clinice sunt mai benigne şi de durată mai scurtă.
3. Carbamaţii penetrează mult mai slab sistemul nervos central, spre deosebire de substanţele organofosforate. Astfel, manifestările clinice ale intoxicaţiei cu carbamaţi seamănă cu cele din intoxicaţia cu organofosforate cu excepţia efectelor asupra SNC; convulsiile sunt neobişnuite în intoxicaţiile cu insecticide carbamate.
4. Valorile colinesterazei din ser şi eritrocite nu reprezintă un argument sigur pentru diagnostic în intoxicaţia cu carbamaţi – aşa cum sunt în intoxicaţia cu organofosforate – deoarece activitatea enzimei revine la valori normale în interval de câteva ore. Astfel, un pacient prezentat în urgenţă la camera de gardă după un interval de 6 ore de la expunerea la carbamaţi poate avea simptomatologie clinică tipică, dar nivelul colinesterazei poate să fi revenit la valori aproape normale. Regula generală că judecata clinică trebuie să domine decizia terapeutică este adevărată în special în intoxicaţia cu insecticide carbamate.

Tabloul clinic al intoxicaţiei cu insecticide carbamate este cel al crizei colinergice, descris la intoxicaţia cu substanţe organofosforice (excesul de stimulare muscarinică şi nicotinică).

Tratamentul intoxicaţiei simptomatice cu insecticide carbamate include asigurarea permeabilităţii căilor aeriene, stabilizarea funcţiilor vitale, îndepărtarea toxicului prin spălătură gastrică, îndepărtarea îmbrăcăminţii contaminate, spălarea tegumentelor. În eventualitatea ingestiei sunt indicate administrarea de cărbune activat şi catarctice.

Atropina este antidotul fiziologic de elecţie în tratamentul intoxicaţiei cu insecticide carbamate. Doza la adolescent şi adult este de 0,4 mg până la 2 mg administrată intravenos şi repetată la 15-30 minute, până apar semne de „atropinizare" (mucoase uscate, roşeaţa tegumentelor, pupile dilatate, dacă iniţial au fost punctiforme). Doza iniţială de atropină la copil este de 0,05 mg/kg, repetată de câte ori este nevoie la acelaşi interval ca la adult. Este de preferat ca doza de atropină să fie însoţită de o bună oxigenare a pacientului. Spre deosebire de intoxicaţia cu organofosforate, nu sunt necesare doze mari de atropină, iar atropinizarea este necesară doar timp de 6-12 ore pentru majoritatea pacienţilor. Excepţie fac cazurile grave în care administrarea atropinei este necesară cel puţin 24 ore.

Ca în toate intoxicaţiile cu insecticide, pacientul trebuie supravegheat, în eventualitatea intoxicaţiei datorate solventului, care poate fi alcool metilic.

În intoxicaţia cu carbamaţi nu trebuie folosite morfina, rezerpina, fenotiazinele sau clordiazepoxidul.

Toxogonin (Pralidoxin) nu este indicat la pacientul intoxicat cu insecticid carbamat pur deoarece complexul colinesterază – carbamat este reversibil şi rapid disociat. Antidotul fiziologic, atropina, este competitiv cu acetilcolina la placa terminală a neuroreceptorului şi este indicat până când acetilcolinesteraza este capabilă de a se disocia, îşi recapătă funcţia şi metabolizează excesul de acetilcolină.

Controversa majoră este dacă Toxogonin este contraindicat în intoxicaţia cu carbamaţi. Unii autori au raportat că oximele reduc efectul de antidot al atropinei în intoxicaţia cu insecticide carbamate, în special în cea cu Carbaryl.

Doar în două situaţii Toxogonin poate fi administrat la pacienţii intoxicaţi cu insecticide carbamate. Una este reprezentată de situaţia în care pacientul are simptome tipice inhibiţiei colinesterazei serice dar insecticidul este necunoscut sau nu este cunoscut cu siguranţă. Cea de-a doua eventualitate survine atunci când pacientul are intoxicaţie concomitentă atât cu substanţe organofosforate cât şi cu carbamaţi. Primul caz citat şi anume intoxicaţia cu insecticid necunoscut este destul de obişnuită. Într-adevăr, neadministrarea pralidoximei într-o intoxicaţie autentică gravă cu insecticide organofosforate creşte riscul evoluţiei fatale.

Substanţele carbamate ierbicide şi fungicide diferă de insecticidele carbamate printr-o structură chimică diferită; aceşti compuşi nu produc inhibarea enzimei colinesteraza, deci nici sindrom colinergic. Toxicitatea lor este în general redusă şi constă în manifestări gastrointestinale (colici abdominale, greţuri, vărsături, diaree), dermatite de contact, iritaţii ale căilor respiratorii şi mucoaselor.

Pesticide organoclorurate

Prezentăm ca model intoxicaţia cu DDT (diclordifeniltricoretanolul).

Manifestări clinice. După 2-3 ore de la ingestie apar semne de iritaţie gastrică manifestată prin greţuri şi vărsături şi uneori diaree. Acestea sunt urmate de semne nervoase: parestezii (la început ale buzelor şi limbii), tremurături (mai ales la nivelul extremităţii cefalice). După doze mari se instalează convulsiile tonicoclonice şi coma. Intoxicaţia cu DDT provoacă tulburări ale ritmului cardiac: fibrilaţie ventriculară. Moartea se produce de regulă prin insuficienţă respiratorie provocată de paralizia centrilor medulari.

Tratament. Când bolnavul nu este în comă sau iminenţă de convulsii, se aplică spălătura gastrică, urmată de administrarea unui purgativ salin. Se evită administrarea uleiurilor vegetale, grăsimilor şi laptelui, deoarece toxicul este liposolubil. Se tratează convulsiile, insuficienţa respiratorie acută şi se aplică măsurile de tratament de susţinere comune bolnavilor comatoşi. Se va evita administrarea adrenalinei sau a altor simpaticomimetice care pot grăbi apariţia fibrilaţiei ventriculare.

Intoxicaţia acută cu tetraetil de plumb

Tetraetilul de plumb este un compus organic care conţine plumb (TEL – *tetraetyl lead*). Substanţa are toxicitate foarte diferită de cea a compuşilor anorganici care conţin plumb şi nu este toxică ca atare, dar ajunsă în organism este metabolizată în trietil de plumb şi plumb anorganic, responsabili de simptomatologie.

În mod curent, această substanţă nu trebuie să se găsească în mediul casnic şi cu atât mai puţin la îndemâna copiilor, fiind folosită numai în mediul industrial sau în unităţi de prelucrare a produselor petroliere, fiind principalul component al lichidului de etil, substanţă utilizată pentru creşterea cifrei octanice a benzinei. Benzina etilată conţine lichid de etil în proporţie de 1-1,5 ml/litru de benzină. Motoarele moderne ale automobilelor nu mai utilizează benzina „cu plumb" şi, pe viitor, când va fi generalizată utilizarea benzinei „fără plumb", se estimează reducerea până la dispariţie a acestei redutabile intoxicaţii, cel puţin în mediul casnic. Tetraetilul de plumb este incolor, uleios, cu gust aromat şi se evaporă la temperatura obişnuită din sticle debuşonate. Vaporii extrem de toxici sunt de 11 ori mai grei decât aerul şi ei „plutesc" la înălţimea copiilor dintr-o cameră închisă. Calea de absorbţie este mai rar digestivă (accidental sau în scop de suicid) şi mai frecvent la nivelul tegumentelor intacte (foarte liposolubilă) sau, mai ales, prin inhalaţie.

Toxicitatea produsului este datorată ionului de plumb, anionul organic facilitând pătrunderea mai rapidă la nivelul sistemului nervos, unde produce inhibarea glicolizei.

Manifestări clinice. Simptomatologia clinică apare la câteva zile după expunerea la toxic în cazul în care calea de pătrundere a toxicului nu a fost cea digestivă. Simptomatologia clinică este dominată de encefalopatia acută saturnină (insomnie, coşmar, anorexie, gust metalic în gură, bradicardie, hipersalivaţie, transpiraţii abundente). În formele severe, simptomatologia neurologică este mai pregnantă, fiind caracterizată prin delir, stare confuzională, dezorientare, tulburări de echilibru, hiperreflexivitate osteotendinoasă. Aceste simptome pot evolua spre comă, convulsii şi exitus. Durata simptomatologiei neurologice se poate prelungi timp de 3-4 săptămâni, până la completa remisiune. Modificările de laborator sunt diferite de cele caracteristice intoxicaţiei cu plumb. Spre deosebire de intoxicaţia cu plumb anorganic, în intoxicaţia cu TEL nivelul plumbemiei nu este foarte mult crescut, în contrast cu valoarea mult crescută a plumburiei (peste 350 μg/dl, faţă de o valoare considerată normală de 180 μg/dl).

Tratament. Nu există antidot specific în această intoxicaţie şi chelatorii de metale grele nu sunt recomandaţi. Decontaminarea tegumentelor cu apă şi săpun va fi primul gest terapeutic. În rest se va trata simptomatic.

INTOXICAŢIA ALIMENTARĂ NEBACTERIANĂ

Intoxicaţia cu ciuperci necomestibile

Prezentarea didactică şi comprehensivă a intoxicaţiilor acute cu ciuperci este dificil de realizat deoarece comportă cel puţin două puncte de vedere şi anume unul teoretic, care se referă la micotoxicologie şi altul clinico-terapeutic. Înţelegerea fenomenelor fiziopatologice şi apoi a tratamentului bolnavilor nu este posibilă fără o minimă teoretizare a subiectului.

Elemente de micotoxicologie

Dificultăţile legate de acest subiect se datoresc enormei varietăţi a ciupercilor în natură. Aceasta nu ar trebui să aibă interferenţe cu medicina dacă nu ar exista obiceiul consumării lor prin recoltare din flora spontană. Ele sunt culese şi folosite în alimentaţia zilnică prin iniţiativă personală (familială) sau sunt comercializate în pieţe publice. Numeroase persoane se erijează în cunoscători apţi a distinge ciupercile comestibile de cele otrăvitoare, dar şi cei mai buni culegători de ciuperci pot face erori şi există recent un fenomen „neestimat", prin care ciuperci recunoscute ca neotrăvitoare devin „otrăvitoare" prin contaminarea „încrucişată" cu spori ai ciupercilor otrăvitoare. Cea mai prudentă atitudine ar fi aceea de a nu utiliza în alimentaţie ciuperci din flora spontană a pădurilor (ci doar cele de cultură) şi includerea în legile care se referă la protecţia consumatorului a unui alineat care să facă referire directă la comercializarea ciupercilor din flora spontană, deoarece în prezent nu există posibilitatea testării lor din punct de vedere toxicologic (necesită laboratoare sofisticate şi scumpe).

Micotoxicologia este subramura de toxicologie care clasifică ciupercile în funcţie de toxina responsabilă şi potenţialul toxic al acesteia.

Ciuperci cu potenţial toxic letal: *Amanita phalloides, Galerina autumnalis, Lepiota helveola, Cortinarius orellanus, Galerina marginata, Gyromitra esculenta.*

Ciuperci toxice: *Amanita pantherina, Amanita muscaria, Agaricus,* unele specii de *Lepiota, Inocybe fastigiata, Clitocybe cerrusata.*

Ciuperci cu potenţial toxic: *Lepiota, Galerina, Agaricus.*

Există ciuperci care îşi exercită efectul toxic acţionând doar ca un purgativ (specii de *Boletus, Agaricus*) iar altele au acţiune halucinogenă sau psihotropă (*Psilocybe*).

Se mai descriu reacţii de tip idiosincrazic faţă de ciuperci, manifestări de intoleranţă individuală, ciuperci poluate (cu toxice agricole, metale grele – mai ales dacă au fost recoltate din jurul zonelor industriale poluate – substanţe radioactive). Se adaugă faptul că unele substanţe cu acţiune toxică din ciuperci sunt încă necunoscute.

Toxicitatea ciupercilor depinde de zona de unde au fost recoltate, de vârsta lor, anotimp (există variaţie sezonieră şi de vârstă a ciupercii, în funcţie de care se concentrează toxinele), de cantitatea ingerată, de modul termic de preparare (unele toxine sunt termolabile, deşi cele mai severe sunt termostabile), de particularităţile individuale ale subiectului, inclusiv vârsta acestuia. Deoarece alimentele se consumă în familie, de obicei există mai multe victime (întreaga familie) şi, din păcate, există familii decimate de intoxicaţiile cu ciuperci!

Înţelegerea toxicităţii ciupercilor este mai uşoară dacă ele sunt subgrupate după toxicele pe care le conţin şi simptomele pe care le produc. Planşe colorate cu caracterele ciupercilor otrăvitoare şi mijloacele de diferenţiere ar trebui să fie la îndemâna publicului şi a personalului de specialitate, dar deocamdată acesta este doar un deziderat pentru ţara noastră. Interzicerea folosirii în alimentaţie a ciupercilor recoltate din flora spontană reprezintă deocamdată singura metodă eficientă pentru prevenirea intoxicaţiilor cu ciuperci, dar austeritatea economică a multor familii face ca această recomandare să nu fie respectată.

Principalele toxine pe care le conţin ciupercile toxice precum şi modul lor de acţiune vor fi prezentate în continuare.

A. Ciclopeptidele sunt un grup de toxine responsabile de 90% dintre intoxicaţiile cu ciuperci din genul *Amanita*, cele mai grave şi cu cel mai mare potenţial letal dintre toate. Aceste toxine se subîmpart în două subgrupe: amatoxina şi phalotoxina. *Amatoxina* se găseşte doar în *Amanita phalloides* (şi lipseşte în *A. muscaria şi A.*

pantherina) şi în specii de *Galerina şi Lepiota*. Absorbţia intestinală rapidă şi faptul că este termostabilă explică de ce efectele toxice apar după un interval relativ scurt. Cele mai severe efecte sunt hepatita toxică cu necroză centrolobulară şi steatoza hepatică, precum şi nefropatia acută tubulointerstiţială, care realizează împreună un sindrom hepatorenal grav, cu evoluţie potenţial fatală. Aceasta este anunţată după un scurt interval liber, în care se demonstrează creşterea transaminazelor. Doza letală este de 0,1 mg/kg sau 7 mg toxină pentru un adult, doză care se găseşte în 50 g de ciuperci din această categorie. Există 8 amatoxine distincte dar cea mai activă este α-amatoxina. *Phalotoxina* constituie cel de-al doilea component toxic al acestor ciuperci. Deşi are o hepatotoxicitate extremă şi poate induce hemoliză toxică gravă, se pare că participă în mică măsură la simptomatologia sindromului phalloidian, deoarece este parţial inactivată de sucurile digestive şi nu are o absorbţie bună din tubul digestiv. Contribuie doar la tulburările gastrointestinale iniţiale care prefaţează „marea dramă".

B. Monometilhidrazina este conţinută de ciuperci din speciile de *Gyromitra*. Este un precursor al *gyromitrinei*, toxina care caracterizează acest grup. Gyromitrina produce semne şi simptome similare celor realizate de supradoza de HIN (izoniazida acidului nicotinic). Inhibă formarea acidului gama aminobutiric (GABA) în substanţa nervoasă şi induce o stare comună piridoxinodeficienţei. Debutul clinic este descris după 6 ore de la ingestie, când pacientul începe să acuze vărsături, diaree, ameţeli, dureri musculare, iar în formele grave delir, comă şi convulsii. Potenţialul hemolizant al toxinei conduce la hemoliză toxică şi methemoglobinemie. Tratamentul cu doze generoase de vitamina B6 are rol de antidot, deoarece piridoxina formează complexe chimice cu hidrazina.

C. Orellina sau **orellanina** este o toxină cu structură bipiridinică, care se găseşte în ciuperci din genul *Cortinarius*. Efectul toxic apare după un interval liber de 24 de ore şi aceasta constituie veritabila caracteristică a acestui sindrom. *Cortinarius* conţine 800 de specii, de unde sunt de dedus extrema varietate de simptome şi dificultăţile de identificare. Structura acestei toxine are asemănări cu ale unui ierbicid toxic. Un număr mic dintre cazuri evoluează spre insuficienţă renală, de aceea funcţia renală va fi monitorizată cu atenţie. Nefrita interstiţială toxică survine mai frecvent decât fenomenele de hepatotoxicitate, care apar ocazional. Toxina este termostabilă.

D. Muscarina, alcaloid parasimpaticomimetic, se întâlneşte în ciuperci din grupul Boletus (*Boletus calopus*), Clitocybe (*Clitocybe cerrusata*) şi Inocybe (*Inocybe fastigiata*). Din punct de vedere clinic, apare precoce (30 minute – 2 ore) un sindrom colinergic, asemănător cu cel din intoxicaţia cu substanţe organofosforice, dar de mai mică gravitate. Muscarina se leagă de receptorii colinergici pentru care au afinitate şi produce hipersalivaţie, lăcrimare, hipersudoraţie şi secreţii abundente la nivelul arborelui respirator (bronhoree), mioză, wheezing, bradicardie, fasciculaţii musculare şi comă, convulsii, precedate de delir şi halucinaţii. Muscarina este termolabilă, astfel că prepararea termică pare să-i scadă efectele colinergice. *A. muscaria* conţine muscarină în cantitate redusă (în ciuda numelui ei şi a faptului că muscarina a fost izolată pentru prima oară în lume din această ciupercă, în anul 1869), astfel că intoxicaţia cu *A. muscaria* nu se caracterizează prin sindrom muscarinic.

E. Muscimol şi **acidul ibotenic** sunt toxine care se găsesc în ciuperci din familia Amanita, inclusiv *A. muscaria*. Muscimol nu trebuie confundat cu muscaria, el fiind produsul de metabolism al acidului ibotenic. Muscimol este o toxină cu acţiune halucinogenă în timp ce acidul ibotenic, toxic mai slab, are acţiune insecticidă. Datorită acestor caractere, ciuperca *A. muscaria*, care le conţine pe amândouă, atrage muştele din pădure şi le omoară. Muscimol produce simptomatologie clinică la scurtă vreme după ingestie, manifestată prin euforie, ataxie, halucinaţii şi modificarea percepţiilor vizuale. Timpul în care aceste fenomene se autolimitează este de 8-12 ore.

F. Substanţe iritante cu acţiune asupra tractului gastro-intestinal. Acestea sunt componente ale unui număr mare de ciuperci şi sunt responsabile de vărsăturile şi diareea celor care au ingerat ciuperci. Manifestările digestive sunt benigne şi lipsa manifestărilor sistemice diferenţiază acest tablou de aşa numitul sindrom resinoidian, produs de substanţe resinoide, cetone şi chirone cu acţiune asemănătoare cu Ypeca. Cele mai frecvente cazuri apar după ingestia de ciuperci din genul Agaricus, *Chlorophyllum molybdites*.

Manifestări clinice şi tratament

Manifestările clinice în intoxicaţiile cu ciuperci necomestibile pot fi extrem de variate (aşa cum s-a putut deduce din enumerarea principalelor toxine şi a efectelor lor) încât, pentru a invoca acest diagnostic, medicul trebuie să aibă o minimă experienţă în toxicologie şi să obţină din anamneză noţiunea de *ingestie de ciuperci*. Existenţa mai multor cazuri asemănătoare în familie, declaraţia că ciupercile au fost obţinute din flora spontană sunt argumente suplimentare esenţiale. Un al doilea element important pentru diagnostic este aflarea *timpului scurs de la ingestie* până la apariţia simptomelor. Acest element clinic este atât de important încât o clasificare simplă, dar foarte acceptată de către toxicologi, împarte intoxicaţiile cu ciuperci în cele cu durată scurtă de incubaţie (sub 6 ore, de obicei benigne) şi cele cu incubaţie lungă (6-24 ore), care au de obicei evoluţie mult mai gravă şi se soldează şi cu deces. Identificarea sindromului clinic este extrem de importantă, dar foarte dificilă, pacientul neştiind niciodată cu ce tip de ciupercă s-a intoxicat. Ideea de a păstra o cantitate din mâncarea de ciuperci pentru

eventuala identificare a toxicului în caz de urgenţă este de recomandat dar inoperantă în mediu de familie. În continuare, vor fi prezentate principalele sindroame toxice din intoxicaţiile cu ciuperci, în ordinea inversă a gravităţii. Aşa cum s-a enunţat deja, cele mai grave intoxicaţii sunt cele cu durată lungă de incubaţie.

Intoxicaţii cu incubaţie lungă

1. Sindromul phalloidian este prototip pentru cea mai gravă intoxicaţie, cea produsă de *Amanita phalloides*. Toxinele responsabile sunt ciclopeptidele (A). Existenţa unei perioade de latenţă între 6-12 ore este caracteristică şi de rău augur. În mod clasic se descriu 3 faze de evoluţie. *Prima fază* se caracterizează prin semne nespecifice gastrointestinale care pot fi severe şi pot conduce la deshidratare acută prin vărsături şi diaree. *Faza de acalmie clinică* poate induce o falsă liniştire a medicului şi pacientului, deoarece fenomenele digestive iniţiale se estompează şi aspectul clinic este de ameliorare. *Faza a 3-a, hepatorenală*, cea mai gravă, se dezvoltă după 2-5 zile şi constă din apariţia icterului, a sindromului hemoragic, hepatomegaliei, oligoanuriei şi sindromului hepatorenal grav, cu edem cerebral, insuficienţă hepatică şi renală acută. Sindromul de retenţie azotată şi cel hepatocitolitic sunt bine exprimate, se înregistrează tulburări de coagulare, hipoglicemie, insuficienţă organică multiplă. Prognosticul este imprevizibil şi depinde în principal de cantitatea de toxină ingerată. Mortalitatea variază între 10-100% din cazuri.

Tratament. În literatură se citează aşa numitul protocol Dr. Bastien conform căruia o asociere de 3 medicamente, administrate în primele 24 de ore de la ingestie, ar reduce mortalitatea în sindromul phalloidian. Acestea sunt reprezentate de Ercefuril (3 caps/zi în 3 prize), Neomicină (2 caps/zi, în 2 prize) şi Vitamina C 3 x 1 g/zi, iv. Mărturisim că nu avem experienţă personală cu acest protocol.

Tratamentul începe cu decontaminare digestivă, spălătură gastrică, cărbune activat, reechilibrare hidroelectrolitică, diureză forţată şi, la nevoie, dializă extrarenală (hemodializă, hemoperfuzie cu cărbune activat).

Pentru neutralizarea toxinelor, protocoalele actuale de tratament indică perfuzie cu penicilină, 1.000.000 u/kg/zi asociată cu Silimarină (Silibinin).

Restul manifestărilor clinice se tratează simptomatic şi suportiv, inclusiv tulburările de coagulare generate de intoxicaţie, insuficienţa hepatorenală acută, manifestările neurologice. Reducerea amoniemiei asociate presupune administrare de acid glutamic, arginină. Monitorizarea atentă şi continuă a bolnavului este un imperativ. Recent, a intrat în discuţie, ca măsură terapeutică extremă, transplantul hepatic de urgenţă.

2. Sindromul gyromitrian debutează, de asemenea, după oarecare latenţă şi se caracterizează prin manifestări gastrointestinale urmate de manifestări neurologice (delir, convulsii, comă). Hemoliza toxică şi methemoglobinemia care se pot adăuga acestei simptomatologii dau personalitate sindromului. Simptomatologia se datoreşte gyromitrinei (B), care produce hemoliză acută intravasculară, hemoglobinurie, icter, anurie după un interval liber de 10-24 de ore. Examenele de laborator identifică sindromul citolitic hepatic, anemia hemolitică toxică, methemoglobinemia, hemoglobinuria, precum şi semnele care demonstrează insuficienţa renală acută.

Tratamentul este simptomatic şi suportiv, cu menţinerea funcţiei renale şi hepatice, tratarea methemoglobinemiei cu albastru de metilen, a anemiei cu transfuzii, a convulsiilor cu tratament specific adecvat. Pacientul necesită supraveghere medicală activă până la completa refacere. Mortalitatea este raportată în 10-15% dintre cazuri. Administrarea unor doze mari de vitamina B6 are efect favorabil. Acestea pot atinge o cantitate de 5 g piridoxină i.v. pentru adult şi administrarea se poate repeta în cazul în care convulsiile persistă.

3. Sindromul orellanian este indus de ciupercile care conţin orellanină (C) şi are cea mai lungă perioadă de incubaţie. Simptomatologia se instalează la peste 24 de ore de la ingestie, de obicei cu simptome gastrointestinale între care domină vărsăturile, urmate de instalarea lentă a insuficienţei renale acute, într-un interval de 3-14 zile. Mortalitatea este comunicată la 10-15% dintre cazuri, prin fenomene de nefropatie tubulointerstiţială toxică, care este mai frecventă decât fenomenele hepatotoxice. ***Tratamentul*** simptomatic este asemănător cu al celorlalte intoxicaţii cu ciuperci, neexistând un antidot specific. Hemodializa va fi avută în vedere pentru cazurile care evoluează nefavorabil.

Intoxicaţii cu incubaţie scurtă

Debutul clinic al simptomatologiei se situează la 1-2 ore de la ingestie şi, deşi poate fi foarte zgomotos, anunţă de obicei o formă de evoluţie cu prognostic favorabil. Ca şi în formele de intoxicaţii descrise anterior, se vor identifica unul din următoarele sindroame clinice caracteristice acestui tip de intoxicaţii.

4. Sindromul colinergic este produs de muscarină şi se manifestă clinic asemănător cu intoxicaţia cu substanţe organofosforate, dar cu evoluţie scurtă (sub 24 de ore) şi mai puţin severă. Debutul este extrem de precoce după ingestia ciupercilor incriminate (minute, până la mai puţin de 3 ore).

Tratamentul presupune utilizarea antidotului muscarinei, atropina. Se recomandă administrarea i.v. a atropinei până la dispariţia sindromului colinergic (de obicei înainte de 24 ore). Acest antidot specific va fi asociat cu rehidratare parenterală, reechilibrare hidroelectrolitică. Atropina se va repeta ori de câte ori va fi nevoie, până la scăderea secreţiilor din căile respiratorii. Doza recomandată de atropină este de 0,02-0,05 mg/kg, sau se începe cu o fiolă de atropină de 1 mg, care se

administrează i.v., urmând a fi repetată la nevoie. Markerii de atropinizare eficientă sunt dimensiunea pupilei (apariţia midriazei) şi apariţia tahicardiei (peste 100 bătăi/minut).

5. Sindromul atropinic este realizat de acţiunea toxică a muscimolului şi a acidului ibotenic. În circa 30 de minute după ingestie apar manifestări psihotice cu delir, halucinaţii, ataxie, dar există cazuri care evoluează spre psihoză francă, convulsii şi comă. Caracteristic sindromului atropinic sunt midriaza, uscăciunea mucoaselor, agitaţia cu delir. Manifestările clinice au fost comparate cu cele care apar după ingestia de LSD (dietil amina acidului lisergic) (vezi *Substanţe psihoactive*).

Tratamentul este simptomatic, după ce au fost aplicate măsurile generale recomandate în orice intoxicaţie. Fizostigmina, antidotul specific intoxicaţiei cu atropină va fi folosită numai în cazuri grave, ameninţătoare de viaţă.

6. Sindromul resinoidian este realizat de substanţele cu acţiune iritantă gastrointestinală (F). Tabloul clinic este de tip gastroenterocolită acută, asemănător celui care apare după administrarea unui purgativ drastic. Singurul pericol este sindromul acut de deshidratare, care poate fi uşor rezolvat prin rehidratare parenterală şi reechilibrare hidroelectrolitică.

INTOXICAŢII ACUTE CU SUBSTANŢE PSIHOACTIVE (DROGURI)

Tratarea acestor intoxicaţii în acest capitol a devenit un imperativ, deoarece în ultimii ani (după 1999) există statistici oficiale care atestă creşterea utilizatorilor de droguri în rândul adolescenţilor şi tinerilor din ţara noastră.

Drogurile de abuz sau substanţele psihoactive sunt reprezentate de un grup destul de heterogen de substanţe şi medicamente indexate prin convenţii internaţionale ca ilicite. Substanţele psihoactive induc subiectului o stare de bine, de plăcere, omnipotenţă, rupere de realitate, îndepărtarea stărilor de anxietate şi nesiguranţă. Prin folosire repetată, afectează individul, făcându-l dependent de repetarea dozelor şi, curând, incapabil de a-şi îndeplini obligaţiile sociale şi profesionale, fiind în goană după droguri şi bani pentru procurarea ilicită a acestora. Ele sunt livrate pe piaţa neagră la preţuri foarte mari pentru veniturile modeste ale majorităţii familiilor din ţara noastră.

Substanţele psihoactive au particularitatea că produc *dependenţă de drog* (termen utilizat adesea ca sinonim cu adicţia) iar la întreruperea administrării lor se instalează un complex de simptome psihice şi fizice, foarte neplăcute pentru subiect, care au căpătat denumirea de *sindrom de sevraj*. Singurul tratament eficient al dependenţei de drog este *abstinenţa*, aceasta putându-se surmonta doar cu participarea activă şi motivată a subiectului asistat de echipe profesioniste calificate.

Camerele de gardă ale spitalelor de pediatrie pot fi solicitate atât pentru simptomatologia sindromului de sevraj cât şi pentru intoxicaţia acută generată de supradoză (*overdose*). Câteva precizări referitoare la termeni devin necesare.

Dependenţa de drog este o tulburare psihică indusă de consumul repetat al substanţelor psihoactive, caracterizată prin dorinţa nestăpânită a subiectului de a reutiliza drogul. *Craving* este termenul consacrat pentru a numi nevoia imperioasă a subiectului de a căuta produsul respectiv (căutarea compulsivă a acestuia), cu scopul de a şi-l administra pentru a experimenta din nou şi din nou efectele plăcute ale substanţei anterior consumate. Dependenţa de drog are o *componentă psihică* (definită prin nevoia subiectului de a repeta şi regăsi senzaţia de plăcere şi confortul psihic pe care îl oferă repetarea administrării substanţelor psihoactice) şi o *componentă fizică* (încetarea administrării drogului sau doar scăderea dozelor îi provoacă importante suferinţe fizice, pe care doreşte să le evite cu orice mijloace). Aceste suferinţe fizice sunt incluse în simptomatologia sindromului de sevraj. Dependenţa de drog se manifestă printr-o dorinţă irezistibilă subiectului de a repeta administrarea substanţei psihoactive. Aceasta se corelează cu imposibilitatea de a-şi controla comportamentul, care devine agresiv, în căutarea permanentă de bani pentru obţinerea ilicită a drogului de pe piaţa neagră, ceea ce conduce la fapte antisociale, furturi, neglijarea totală a celorlalte activităţi. Dependenţii de droguri sunt persoane uşor de manipulat în scopuri criminale. În DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ediţia a IV-a 1994), publicat de Asociaţia Americană de Psihiatrie sunt descrise caracteristicile sindromului de dependenţă de drog, comun tuturor substanţelor psihoactive.

Sindromul de sevraj este caracteristic fiecărei substanţe şi apare la oprirea sau diminuarea administrării dozelor, fiind o dovadă clară de dependenţă de drog.

Toleranţa crescută la drog este o altă caracteristică a substanţelor psihoactive. Subiectul manifestă rezistenţă tot mai mare la acţiunile aşteptate după administrarea drogului şi necesită doze din ce în ce mai mari pentru a obţine efectul scontat. Există deci o nevoie permanentă de a creşte cantitatea de substanţă consumată. Această tendinţă are ca efect depăşirea dozei pe care o poate tolera fără tulburări şi atunci se instalează fenomene de intoxicaţie acută prin supradozare (*overdose*).

Fenomenele de intoxicaţie acută apar după o singură doză suficient de mare de substanţă psihoactivă, care depăşeşte toleranţa crescută a unui consumator de droguri. Apar de obicei modificări ale stării de conştienţă şi semne clinice de intoxicaţie din partea aparatelor şi sistemelor, diferite după tipul de substanţă utilizat. Acesta este motivul pentru care au fost incluse în capitolul de Toxicologie clinică.

Toate statele şi societăţile au preocupări importante, orchestrate de organisme internaţionale, inclusiv OMS,

în prevenirea primară şi secundară a utilizării substanţelor psihoactive, persoanele dependente, în special adolescenţii, constituind – prin numărul în creştere şi comportamentul antisocial în cursa după căutarea drogului şi a banilor necesari – o povară socială.

Se vorbeşte despre o *prevenţie primară* care înseamnă evitarea iniţierii consumului de droguri. Aici se opune piaţa neagră care oferă droguri ilicite extrem de agresiv, vânzarea acestora constituind o sursă importantă de bani.

Prevenţia secundară îşi propune diminuarea consecinţelor negative ale consumului de substanţe psihoactive, când acesta a fost deja iniţiat, contracararea acestei enorme poveri sociale şi economice a unei societăţi. Prevenţia secundară se confundă cu tratamentul dependenţei de drog. S-a propus ca termenul de tratament să fie înlocuit cu cel de *intervenţie*, acesta părând mai potrivit în raport cu complexitatea acţiunilor necesare, în care cele medicale sunt numai un segment. Este vorba de un tratament multimodal care este în principal *psihofarmacologic* şi presupune o perioadă de *tratament de substituţie controlat* care să permită dezintoxicarea. Tratamentul substitutiv creşte rata de recuperare socială şi profesională şi scade rata recidivelor pentru obţinerea obiectivului ideal, *abstinenţa la drog*. Există momente optime când persoana dependentă doreşte să renunţe la consumul de substanţe psihoactive şi acceptă să participe activ la tratamentul de dezintoxicare.

Prevenţia terţiară urmăreşte reîncadrarea socială şi profesională a foştilor consumatori de droguri, după cura de dezintoxicare.

Medicii pediatri din ţara noastră nu sunt pregătiţi să asiste astfel de cazuri, intoxicaţiile acute cu droguri constituind pentru majoritatea lor o patologie nouă, cu care nu au mai fost confruntaţi şi pentru care nu există suficientă experienţă.

În anii 1999-2001, în Departamentul de Toxicologie al Spitalului de Urgenţă pentru Copii „Grigore Alexandrescu" din Bucureşti, au fost diagnosticate 159 de cazuri de copii consumatori de droguri, sosiţi cu fenomene de intoxicaţie acută prin supradoză. Cele mai frecvente droguri utilizate au fost heroina şi cocaina.

Toate datele statistice din România atestă o creştere rapidă a numărului utilizatorilor de droguri în ultimii 3 ani (1999-2001), acestea fiind singurele perioade pentru care există statistici oficiale referitoare la acest subiect. Se remarcă, cu precădere, creşterea consumatorilor din mediul urban (94%), pe tot teritoriul ţării, cu predominenţa sexului masculin. Domină intoxicaţia cu heroină.

Cea mai utilizată clasificare a substanţelor cu acţiune psihostimulentă le subîmparte, după modul de acţiune, în 4 subgrupe:

1. stimulante ale sistemului nervos central: cocaină, amfetamine, metamfetamine, metrazina, substanţe amfetamin-like.
2. Opioide: opiu, morfină, heroină, metadonă, meperidină, oxicodonă, pentazocină.
3. Substanţe halucinogene: LSD (dietilamida acidului lysergic), mescalina, DOM, phenciclidina.
4. Cannabis: marijuana, haşiş.

Stimulante ale sistemului nervos central

Cocaina

Cocaina (benzoil-methil-ecgonina-C17H21N04) este un alcaloid, ester al acidului benzoic, obţinut din *Erythroxylon coca*, arbore cu origine în America Latină. Deşi este cunoscut încă din perioada preincaşă, acţiunile toxice complexe au fost recunoscute abia în ultimii ani.

Cocaina are utilizări restrânse în scop terapeutic, fiind avizat doar ca vasoconstrictor local şi anestezic local în sfera ORL, pentru chirurgia nazală şi rinoplastii. Cocaina mai este utilizată în prezent doar de către ORL-işti şi anestezişti. Doza terapeutică topică este de 100-200 mg (2 ml soluţie 5-10%).

În anii '60, cocaina era considerată încă un narcotic, iar în anii '70 a fost inclusă pe lista drogurilor de abuz, pentru acţiunile ei „recreaţionale". Abuzul de cocaină (*overdose*) este una dintre cele mai frecvente solicitări ale camerelor de gardă.

Cocaina se găseşte sub formă de cocaină hidroclorică (sare), ce poate fi administrată i.v. sau prizată nazal. Cocaina bază este un compus care se livrează pe piaţa neagră sub formă de *crack* (amestec de cocaină + bicarbonat de sodiu) care poate fi amestecat cu tutun (în ţigări) sau inhalat (după ce a fost încălzit în prealabil). Doza letală de cocaină este de 20 mg pentru administrare parenterală şi poate fi cu mult mai mare dacă a fost administrată intranazal. Cocaina livrată ilicit se găseşte amestecată cu tot felul de substanţe şi impurităţi, fiind preparată în laboratoare clandestine şi vândută pe piaţa neagră în special sub formă de *crack*.

Cocaina se administrează ca drog de abuz pe cale i.v., dar cel mai frecvent se aspiră pe cale nazală sau pulmonară (fumat, prizat) sau pe cale orală (înghiţire de crack). După administrare, se metabolizează hepatic prin intermediul citocromului P 450 şi apoi este eliminată urinar. Unul dintre aceşti metaboliţi, benzoilecgonina, poate fi detectat în urină chiar la 22 de zile de la utilizare şi constituie un important marker de utilizare ilicită a cocainei.

Intoxicaţia acută cu cocaină este precedată de o stare de euforie care apare relativ rapid după ingestie, considerată de subiect ca un efect pozitiv şi caracterizată prin ideaţie rapidă, stimulare sexuală şi stimulare corticală, în general. *Overdose* se caracterizează prin excitabilitate crescută mergând până la delir, tahicardie, hipertensiune arterială (care se exprimă clinic prin cefalee), midriază fixă (*caracteristică*), hipertermie malignă, respiraţie frecventă. În timp, apar halucinaţii şi vărsături, pentru care pacientul se prezintă la camera de gardă. *Semnele cardiovasculare* sunt caracteristice intoxicaţiei acute cu cocaină. Durerile precordiale pot

mima sau chiar atrage atenţia asupra unui autentic infarct miocardic, consecinţă a unui spasm coronarian indus de cocaină ± tromboză coronariană. În paralel, se notează o creştere importantă a nivelului norepinefrinei din ser, care explică hipertensiunea arterială din supradoza de cocaină. Palpitaţiile sunt al doilea semn de prezentare a pacienţilor la camera de gardă, ele având ca substrat tahicardia sinusală, extrasistole, dar simptomatologia cardiacă poate fi cu mult mai severă, semnalându-se stopuri cardiace care se pot solda cu moartea subită. *Simptomatologia neuropsihică* se caracterizează prin alterarea stării de conştienţă, la care se asociază cefalee, convulsii, sincopă, accidente vasculare cerebrale (hemoragii intracerebrale). 25-50% dintre cazuri se prezintă cu convulsii subintrante care sugerează un status epileptic, cu sau fără semne neurologice de focar. Acestea, însoţite cu hipertermie malignă, pot crea mari probleme de diagnostic diferenţial în cazul în care noţiunea abuzului de cocaină nu a reieşit din anamneză.

Tratamentul intoxicaţiei acute cu cocaină. Anamneza insistentă poate stabili natura tulburărilor. Monitorizarea cardiovasculară este obligatorie, ca şi obţinerea unei căi venoase permanente. Caracteristica intoxicaţiei acute cu cocaină este durata relativ scurtă a simptomatologiei, de aceea nu sunt necesare metode de creştere a eliminării drogului. Uneori, normalizarea tensiunii arteriale, dispariţia tahicardiei şi normalizarea comportamentului dezinhibat se pot obţine doar în câteva ore. Obiectivele intervenţiei farmacologice sunt reducerea efectelor supradozei de cocaină la nivelul sistemului nervos central şi asupra sistemului cardiovascular, cu controlul tahicardiei, al tulburărilor de ritm şi al hipertensiunii arteriale. Efectele de stimulare excesivă a sistemului nervos central pot fi contracarate cu benzodiazepine (Diazepam, 0,3-0,5 mg/kg/doză, Midazolam, 0,1-0,5 mg/kg/doză). Hipertermia malignă se combate prin mijloace fizice sau paracetamol. În cazuri extreme se recomandă Dantrolene, 1 mg/kg la fiecare 6 ore (cu mare atenţie, putând precipita fenomene de insuficienţă cardiacă). Pentru hipertensiunea arterială fără tahicardie se recomandă Nifedipin (0,1-0,2 mg/kg), cu dezavantajul că, producând vasodilataţie, permite creşterea absorbţiei de cocaină. Se mai poate recomanda Fentolamina (0,1 mg/kg), în acelaşi scop. Medicaţia cardiovasculară ideală pentru hipertensiunea arterială asociată cu tahicardie este Labetalol, în doză de 10-20 mg/kg i.v., (0,25 mg/kg), repetată la interval de 10 minute, până la controlul simptomatologiei, doza maximă fiind de 300 mg. Alcalinizarea poate ameliora fenomenele generate de tulburările intracardiace. Pentru tahicardia ventriculară şi extrasistolele ventriculare frecvente se poate utiliza Lidocaina, 1-1,5 mg/kg/i.v., în bolus. Adausul de vitamine B1 în perfuzie este reputat a preveni encefalopatia Wernicke.

Sevrajul induce simptome care pot dura 18 ore–7 zile, cu exacerbarea simptomatologiei în zilele a doua şi a patra. Iniţial, se înregistrează fenomenul de *craving* (dorinţă nestăpânită de a-şi face rost de o doză de drog), după care pot apărea tulburări de somn (insomnie, hipersomnie), stări confuzive cu agitaţie, tulburări ale expresivităţii verbale.

Sindromul de abstinenţă la cocaină include hiperprolactinemie, dureri precordiale (care pot fi expresia infarctelor, miocarditelor sau a aritmiilor), pneumomediastin sau pneumotorax spontan, convulsii. Toate acestea se produc deoarece sistarea administrării de cocaină are ca efect vasospasm generalizat, ca urmare a depleţiei de dopamină. Se poate instala ischemie miocardică silenţioasă, cu supradenivelare de ST pe ECG. Simptomatologia psihiatrică constă din depresie severă şi tulburări de somn, care se remit relativ simplu, după circa 3-4 săptămâni, dacă se sistează administrarea drogului.

Nou-născutul intoxicat cu cocaină. Utilizarea cronică a cocainei de către femeile însărcinate poate avea ca efect moartea fătului în uter (săptămâna a 30-a de sarcină de obicei) sau encefalopatie anoxică, malnutriţie intrauterină. Se mai descrie un sindrom teratogen, în care domină malformaţiile sistemului nervos cum sunt holoprozencefalia sau tulburările de migrare neuronală. Cocaina se transmite fătului transplacentar iar nou-născutului prin laptele mamei. Unele cazuri de hemoragie meningocerebrală şi de enterocolită ulceronecrotică ar putea fi astfel explicate, ca şi unele cazuri de moarte subită la nou născut.

Adolescentul intoxicat cu cocaină comite acte de agresiune şi violenţă, gesturi de autodistrugere (sinucidere). Deoarece utilizarea cocainei este paralelă cu promiscuitatea sexuală, creşte numărul cazurilor de infecţie HIV, abcese la locurile de injecţie, endocardite.

Regiunea nazală suferă din cauza prizării cronice de cocaină şi se pot recunoaşte perforaţii de sept nazal.

Amfetamine şi derivaţi

Amfetaminele constituie prototipul substanţelor necatecolaminice cu acţiune de stimulare puternică asupra sistemului nervos.

În scop terapeutic, amfetamina şi metilfenidat-ul sunt acceptate în tratamentul cronic al narcolepsiei (mai ales la adult) şi în sindromul tulburării de atenţie/hiperkinezie la copil, dar durata maxim acceptată a tratamentului este de 8-12 săptămâni. Unele substanţe cu structură amfetamin-like sunt folosite ca anorexigene (acestea acoperă 80% din spectrul terapeutic legal al amfetaminelor). Există şi o producţie ilicită de droguri de abuz, având ca structură de bază amfetaminele. Unii pacienţi le utilizează pentru a îndepărta senzaţia de oboseală şi a-şi creşte starea de alertă, pentru că, iniţial, amfetaminele au acţiune de creştere a performanţelor intelectuale, dar şi fizice, deoarece induc creşterea eliberării neurotransmiţătorilor la nivelul sinapselor.

Abuzul de amfetamine presupune ingestia orală cvasipermanentă de 20-40 mg/zi pentru efectele euforice şi senzaţia de omnipotenţă iar pentru obţinerea unei plăceri intense asociată cu hiperexcitabilitate (comparată cu orgasmul sexual), se utilizează administrarea i.v. a methamphetaminei sau metilfenidatului (Ritalin). Dozele repetate, care pot atinge 1 g/zi, conduc la slăbire, apariţia unei stări de hiperexcitabilitate cu comportament paranoid, hiperinsolent, urmată de perioade lungi de somn (24-48 de ore), timp în care pacientul nu mănâncă, iar la trezire este anxios, cu reacţii adverse psihologice severe, deteriorare emoţională, socială şi economică. Utilizarea cronică conduce la depleţia aminelor biologice. Efectele simpaticomimetice se exprimă prin tahicardie, hipertensiune arterială, spasm coronarian şi placentar (avort).

Methamfetamina (Meth) se poate prezenta sub formă de cristale translucide asemănătoare cu cristalele de stâncă sau sub formă de pulbere (albă sau gălbuie, în funcţie de puritatea substanţei).

Methamfetamina poate fi injectată, inhalată, fumată sau ingerată. Se poate amesteca cu alcool sau tutun, manifestările clinice fiind asemănătoare cu ale intoxicaţiei acute cu amfetamină, cu efecte maxime asupra sistemului nervos central şi stimulare cardiovasculară minoră.

MDMA (3,4-methylen-dioxy-methamphetamină) („Extasy", denumire populară pentru MDMA).*

Din punct de vedere chimic are structură asemănătoare cu amfetaminele şi efectele sunt halucinogene (efectele clinice sunt asemănătoare cu ale mescalinei). Acţionează prin eliberarea serotoninei dar distruge terminaţiile nervoase serotoninergice la nivel central nervos. Această substanţă nu este produsă de nici o companie de medicamente şi nu are nici o indicaţie terapeutică.

Dozele de 120 mg/tb se utilizează ilicit la petreceri cu dans, cu rol recreativ. Iniţial produce o senzaţie de bine, euforie, comunicabilitate iar ca efecte adverse scăderea apetitului, tahicardie, hipertensiune arterială, hemoragie cerebrală, convulsii, hepatită toxică, aritmii.

Dozele fatale pot produce hipertermie, rigiditate musculară, trismus, aritmie, stop cardiac, rabdomioliză, mioglobinurie, infarct cerebral, hemoragie intracraniană.

Tratamentul include instalarea unei PEV, monitorizare ECG, controlul convulsiilor (diazepam sau fenitoină i.v.), metode hipotermizante (± Dantrolene 1-3 mg/kg, care reduce hipertermia dar are efecte slabe asupra celorlalte manifestări clinice). Agitaţia deosebită va fi controlată de doze repetate de diazepam i.v. Hipertensiunea arterială va fi tratată de preferinţă cu Labetalol (combinaţie între alfa şi beta blocante).

Methcathinone (cunoscut în stradă sub denumirea de „cat") este întotdeauna un drog ilicit, care are o structură chimică asemănătoare methamphetaminei, psihostimulent puternic cu acţiune asemănătoare cocainei.

Această substanţă este produsă exclusiv în laboratoare clandestine şi are aspectul unei pulberi albe. Doza comună este de 0,5-1 g/zi şi se poate „priza nazal" sau administra i.v. În asociere cu betablocantele poate produce hipertensiune malignă. Methcathinone acţionează asupra sistemului nervos central pe cale dopaminergică.

Supradozarea se manifestă prin halucinaţii vizuale şi auditive, febră, tahicardie, hipotensiune. Euforia, creativitatea şi activitatea sexuală par să crească, o dată cu impulsivitatea şi agresivitatea. În utilizare cronică conduce la psihoză paranoidă, comportament antisocial şi parkinsonism, midriază, pierderea reacţiilor de acomodare, nistagmus. S-au notat decese prin tulburări de ritm.

Sistarea administrării poate conduce la hipotensiune arterială (colaps), bradicardie, letargie, mioză, mialgii, spasme musculare, artralgii.

Tratamentul seamănă cu cel al MDMA: benzodiazepine pentru pacienţii cu halucinaţii, hiperactivitate, convulsii şi agitaţie. Febra răspunde bine la benzodiazepine şi paracetamol.

Opiacee şi opioide

Opiaceele sunt un grup de substanţe obţinute din plante, ulterior pe cale sintetică/semisintetică, cu utilizare terapeutică largă în special ca analgezice, dar şi cu acţiuni antitusive sau antiperistaltice.

„Capul de serie" este reprezentat de opiu, o substanţă uscată care se obţine din triturarea capsulelor de mac alb, *Papaver somniferum album*. Principiile active sunt reprezentate de *alcaloizii de opiu* dintre care cei mai cunoscuţi au ca structură chimică de bază nucleul fenantrenic (morfina, hidromorfona, codeina, oxicodonă). Pornind de la aceste structuri s-a sintetizat un număr mare de agenţi terapeutici având acţiuni analgezice de tip morfinomimetic, care sunt intermediate prin cele 4 tipuri de receptori opioizi, cei mai cunoscuţi fiind μ şi k, dar şi σ şi δ. Acţiunea analgezică se realizează prin împiedicarea perceperii durerii la nivel talamic şi cortical şi împiedicarea transmiterii impulsurilor nociceptice pe căile spinotalamice şi talamo-corticale. Unele dintre ele au potenţial toxicomanogen ridicat, în special cele care acţionează prin intermediul receptorilor μ. Aceştia pot genera dependenţă de drog psihică şi fizică. Dependenţa fizică este realizată de agoniştii kappa. Reprezentantul agoniştilor μ este morfina iar al agoniştilor k este pentazocina.

Există mai multe criterii de clasificare a medicamentelor opiacee, dar pentru o mai uşoară înţelegere vom prezenta o clasificare simplă, după proveniența lor.

Derivaţi naturali: morfina, codeina, opiu oficinal, tinctura de opiu, elixir paregoric (denumirea de morfină derivă de la Morpheus, considerat zeul somnului).

Derivaţi semisintetici (derivaţi ai alcaloizilor de opiu): oximorfonă, hidromorfonă, oxicodonă, hidrocodonă.

*Produsul are structura asemănătoare cu methamfetamina şi face parte din categoria aşa numitelor „designer drugs" modificări chimice sintetice ale unor substanţe psihoactive, obţinute artizanal, în laboratoare ilicite sau improvizate.

Derivaţi sintetici: fentanil (anestezic general), loperamid (antidiareic), metadonă (analgezic puternic).

Opioide agoniste/antagoniste: pentazocină (Fortral), buprenorfină (Buprenex).

Antagonişti ai opioidelor: naloxon (Narcan), naltrexon (induc fenomene de sevraj la dependenţii de drog).

Din grupa medicamentelor opioide, unele sunt utilizate ilicit ca medicamente psihoactive (heroina, metadona, meperidina şi oxicodona). Variante de meperidină şi fentanil fac parte dintre substanţele psihoactive obţinute prin modificări chimice în laboratoare ilicite (*designer drugs*).

Heroina (diacetil-morfina) este livrată ilicit pe piaţa neagră preparată pentru injectare (subcutanată, i.v.), pentru inhalare sau pentru administrare orală, în concentraţie de 3,5%, amestecată cu talc, lactoză, manitol, bicarbonat de sodiu sau impurităţi vegetale. Heroina se metabolizează în morfină, dar efectele echivalente a 10 mg de morfină se obţin cu 4,5 mg de heroină.

Efectele terapeutice ale opiaceelor

Dozele terapeutice produc somnolenţă, micşorarea performanţelor intelectuale, scăderea pragului pentru durere (efect analgezic intens şi electiv), uscăciunea mucoaselor, prurit (eliberarea de histamină). În general, senzaţia de neplăcere provine din asocierea cu greţuri şi vărsături, dar 10-20% dintre subiecţi percep chiar de la prima administrare o senzaţie de bine, euforizantă, cu efect sedativ şi antianxios. Dintre efectele nedorite, care limitează creşterea dozelor, se citează acţiunea deprimantă asupra centrului respirator, care este mai severă la copil (la care prescrierea substanţelor morfinice este limitată şi oricum prudentă). Se mai notează inhibarea mişcărilor peristaltice ale intestinului, ceea ce favorizează constipaţia şi, eventual, hipotensiunea ortostatică. Doza terapeutică curentă este de 10 mg (subcutanat sau i.m.), iar la copil este de 0,05-0,15 mg/kg, nedepăşind 10 mg şi fiind indicată excepţional, doar după vârsta de 3 ani.

Principala restricţie în folosirea opiaceelor rezultă din potenţialul acestora de a dezvolta dependenţă la administrări repetate şi toleranţă la efectele toxice. Dozarea morfinei impune prudenţă, deoarece indicele terapeutic este mic. Pentru un copil sub 3 ani, doza de 1 mg poate fi mortală şi administrarea i.v. de 1-2 mg/kg este permisă numai în cazul existenţei unui suport respirator.

Intoxicaţia acută cu opiacee (*overdose*)

Mioza este unul dintre cele mai caracteristice semne ale intoxicaţiei acute şi apare prin acţiune asupra nucleului Edinger-Westphal, ca un răspuns exagerat la lumină (meperidina produce midriază). Inhibiţia centrului respirator are ca substrat scăderea sensibilităţii acestuia la cantitatea de dioxid de carbon. Uneori, se dezvoltă edem pulmonar acut de cauză necardiacă, care nu apare niciodată după doze terapeutice. Vasodilataţia periferică conduce la hipotensiune ortostatică iar datorită efectelor anticolinergice apar constipaţie, retenţie acută de urină. Cauza posibilă a decesului în această intoxicaţie este inhibiţia centrului respirator.

Criteriile DSM IV pentru intoxicaţia acută cu opiacee sunt următoarele:

- modificări psihologice dezadaptative (euforie iniţială urmată de apatie, disforie, agitaţie, lentoare psihomotorie);
- mioza este caracteristică dar midriaza este posibilă în intoxicaţiile grave (datorită anorexiei);
- unul din următoarele semne, apărute după uzul de opiacee: torpoare mergând până la comă, dizartrie, deteriorarea atenţiei şi a memoriei.

Toleranţa la drog este descrisă pentru toate opiaceele, mai ales în ce priveşte depresia respiratorie, efectele analgezice, sedarea. Toleranţa este foarte redusă pentru constipaţie şi mioză.

Tratamentul intoxicaţiei acute. Principalul risc în această intoxicaţie este reprezentat de stopul respirator, de aceea asigurarea ventilaţiei (inclusiv intubaţie, ventilaţie asistată) trebuie să fie primul gest terapeutic.

În etapa următoare se asigură o cale venoasă continuă. Criteriile de urmărire a intoxicatului sunt: dimensiunile pupilei, ritmul respirator şi starea de conştienţă.

Antidotul recunoscut al intoxicaţiilor cu opiacee este Naloxon în doză de 0,4-2 mg, care se administrează repetat i.v. până la o doză totală de maxim 10 mg. Deoarece Naloxon antagonizează efectele principale ale drogului, sub această terapie apar vărsături, hiperventilaţie, trezire. Edemul pulmonar acut toxic nu este influenţat în aceeaşi măsură, dar diureticele şi medicaţia tonicardiacă nu au nici un fel de efect asupra simptomatologiei pulmonare. Naloxon are o durată scurtă de acţiune, după care manifestările intoxicaţiei pot recădea. Pentru a evita aceasta, este bine ca după administrarea în bolus a medicaţiei să se introducă în PEV continuă 4 mg Naloxon dizolvat în 1000 ml soluţie de glucoză 5%, perfuzată într-un ritm de 100 ml/oră.

Doza recomandată de Naloxon este de 0,01 mg/kg, ajungându-se până la maximum 0,1 mg/kg. Unele efecte se pot remarca chiar în primele 5-10 minute de la administrare. Dozele de 2 mg se pot repeta la fiecare 5 minute, până la un maximum de 10 mg. Naloxona împiedică deprimarea respiratorie, hipotensiunea şi efectul sedativ al heroinei. Acţiunea de antidot a naloxonei se datorează fixării pe receptorii μ şi k, cu blocarea reversibilă a acestora. Bolnavii trebuie supravegheaţi permanent, având în vedere că efectul drogului poate dura 2-3 zile, pe când efectul antidotic este de mai scurtă durată. Naloxona poate determina pusee de hipertensiune, tahicardie şi aritmii, atribuite creşterii cantităţii de catecolamine circulante. Injectată i.v. (0,5 mg), poate declanşa un sindrom acut de abstinenţă la bolnavii cu dependenţă

morfinică! Absenţa oricărui răspuns clinic la 15 minute de la administrare indică o eroare de diagnostic.

Sindromul de sevraj la opiacee, conform DSM IV, apare fie la întreruperea administrării acestor substanţe după o folosire îndelungată, fie după utilizarea unor antagonişti. Trei sau mai multe dintre următoarele simptome apărute după sistarea administrării drogurilor sunt sugestive pentru sindromul de sevraj: dispoziţie disforică, greţuri, vărsături, mialgii, lăcrimare excesivă sau rinoree, midriază, piloerecţie, diaree, căscat, febră, insomnie.

În cazul *heroinei,* sevrajul se instalează la 8-10 ore de la ultima doză, cu un maxim la 36-72 de ore, simptomele diminuând considerabil după 5 zile.

Pentru *metadonă* vârful sevrajului se situează la 4-6 zile şi simptomatologia dispare după abia 10-12 zile.

Pentru *meperidină* sevrajul atinge maximum de intensitate la 8-12 ore de la ultima doză.

Disforia şi insomniile pot persista săptămâni/luni, fiind cunoscute în literatură sub numele de sindrom de abstinenţă tardiv.

Tratamentul de detoxifiere de opiacee (sindromul de dependenţă de opiacee) se face tot cu substanţe opioide (metadonă) sau neopioide (clonidină). Se are în vedere un tratament de întreţinere care să permită scăderea folosirii ilicite a drogurilor. Dintre substanţele cu structură opioidă se utilizează metadona (60 mg/zi) şi levometadyl (opioid sintetic) care, având durată de acţiune mai prelungită, permite administrarea lui numai de 3 ori/săptămână. În anul 2000, Johnson propune o nouă alternativă şi anume buprenorfina, care este un antagonist opioid parţial, cu acţiune prelungită (se poate administra doar de 3 ori/săptămână). Sindromul de dependenţă de drog se tratează cu dificultate, cu participarea activă a pacientului şi anturajului, asistaţi de echipa de psihoterapeuţi, medici, asistenţi sociali. Simptomele produse de abstinenţa la opioide ar putea fi controlate şi de clonidină, dar dozele eficiente induc sedare şi hipotensiune. O schemă propusă constă din administrarea de 0,1 mg clonidină la fiecare 30-60 minute, până la controlul total al simptomatologiei, tratamentul de întreţinere de durată fiind reprezentat de 0,7 mg/zi. Dacă bolnavul este tratat ambulator cu Clonidină şi nu respectă interdicţia, continuând să îşi administreze opioide, pericolul hipotensiunii ortostatice este foarte mare.

Substanţe halucinogene şi disociative

Substanţele halucinogene sunt un grup heterogen de compuşi care alterează starea perceptuală şi cognitivă a subiectului, creând iluzii şi mai puţin halucinaţii în sensul strict al termenului, simptomatologie eminamente subiectivă. În prezent sunt cunoscute următoarele substanţe halucinogene, utilizate ca substanţe psihoactive: LSD (dietilamina acidului lisergic), phenciclidina (PCP, Pea Ce Pill) (1 fenil-ciclohexil-piperidina), mescalina şi DOM (2,5 demetoxi-4 metil-amphetamina). Nici una dintre aceste substanţe nu este recomandată în scop terapeutic şi toate fac parte din categoria drogurilor de abuz.

LSD a fost sintetizat în anul 1938 şi era studiat pentru acţiunile sale ocitocice şi hemostatice. Efectele halucinogene au fost descoperite întâmplător în anul 1943, de către Hoffman. LSD este o substanţă hidrosolubilă fără gust, culoare sau miros, care după inhalare prin fum de ţigară conduce la efecte psihoactive manifestate prin distorsiuni perceptuale care debutează după 30-60 de minute. Subiectul percepe modificarea sensului culorilor şi al contrastului acestora, senzaţia de depersonalizare, pierderea imaginii corpului. Senzaţia subiectivă de creştere a abilităţilor creative nu este reală şi nu poate fi obiectivată prin teste psihometrice.

Intoxicaţia acută cu LSD se manifestă prin simptome psihice (distorsiuni temporo-spaţiale, euforie sau atacuri de panică prin anxietate excesivă, halucinaţii vizuale, auditive sau tactile, „vizualizarea" sunetelor, creşterea intensităţii percepţiilor). Delirul halucinogen apare după doze mari. Simptomatologia obiectivă asociată este de tip simpaticomimetic şi se caracterizează prin midriază, transpiraţii profuze, hipertermie, facies vultos, tahicardie, hipertensiune arterială, hiperreflectivitate osteotendinoasă, cefalee, vertij, tremor, lăcrimare, piloerecţie.

Caracteristice acestor intoxicaţii sunt aşa numitele *flash-back*-uri (reexperimentarea simptomatologiei psihopatologice după o perioadă variabilă de timp, după întreruperea consumului drogurilor). *Flash-back*-ul apare spontan, este tranzitoriu şi favorizat de stresuri, consumul de alcool. Simptomatologia constă din halucinaţii geometrice, false percepţii, intensificarea culorilor, macropsie sau micropsie.

Tratament. Mediu suportiv şi sigur, sedarea anxietăţii, eventual benzodiazepine. Unii autori recomandă medicamente antipsihotice de tip Haloperidol, care este creditat cu cele mai bune rezultate în aceste cazuri. Nu există decât dependenţă psihologică, nu şi dependenţă fizică, caracteristică sindromului de sevraj.

Phenciclidina (PCP) a fost descoperită în anul 1926, ca anestezic general nebarbituric şi nenarcotic. Ulterior s-a constatat că produce anestezie unui subiect aflat în stare de veghe aparentă, de aceea a fost numit „agent disociativ". Fiind relativ uşor de sintetizat în laboratoare ilicite şi la un preţ destul de mic, PCP a devenit curând drog de abuz, fiind primul din această categorie de substanţe psihoactive apărut pe piaţa neagră. Se livrează sub formă de pulbere, tablete, cristale, dozele conţinând în medie 5 mg de substanţă activă. De obicei este fumat şi s-au descris fenomene de intoxicaţie acută la copii care au stat în preajma unor adulţi (părinţi) care au fumat ţigări ce conţin PCP. Există peste 60 de analogi ai PCP, dintre care unul singur, *ketamina* (piperidino-ciclo-hexan-carbonitril) este utilizat legal ca anestezic în pediatrie (anestezie disociativă).

PCP se absoarbe în 2-5 minute după ce a fost fumat şi efectele subiective sunt maxime la 15-30 minute. Substanţa se distribuie apoi în ţesuturi iar metaboliţii sunt excretaţi în urină, unde pot fi regăsiţi la 7-30 de zile după administrare. Modul de acţiune este cel de inhibiţie a sistemului neurotransmiţătorilor central-nervoşi (sistemul GABA).

Intoxicaţia acută este dominată de simptome psihice, dintre care se pot cita sentimentul de detaşare de realitate, distorsiunea timpului, spaţiului şi schemei corporale, halucinaţii, atacuri de panică, simptome paranoide când subiectul se crede invulnerabil, comportament violent. Dozele mari (peste 25 mg) pot conduce la status epileptic, rigiditate musculară, nistagmus, hiperreflectivitate osteotendinoasă, hipertermie, tahicardie, hipertensiune arterială, lăcrimare. Tulburări de memorie şi depresie sunt semnalate o perioadă lungă de timp după sistarea administrării drogului.

Tratament. Nu există nici un antagonist specific al intoxicaţiei cu PCP. Acidifierea urinii creşte rata de eliminare a drogului. Pentru a contracara efectele psihice, barbituricele par cele mai indicate. Convulsiile vor fi tratate simptomatic cu benzodiazepine, hipertermia cu mijloace fizice. Este importantă internarea într-un spital ca mediu securizat pentru pacient. Din cauza agitaţiei extreme pot apărea hipertermie şi rabdomioliză, cu fenomene de insuficienţă renală acută, care vor fi abordate adecvat.

Cannabis: marijuana şi haşiş

Marijuana este cea mai utilizată substanţă psihoactivă în SUA, putând fi folosită ca atare sau în amestec cu alcool şi tutun.

Substanţa se obţine în mod natural din *Cannabis sativa,* plantă care conţine o cantitate mare de THC în frunze şi flori. THC (delta-tetra-hidrocanabinol) este principiul activ al acestei plante dar, în prezent, acesta poate fi sintetizat şi în laborator. Ţigările care conţin marijuana au o concentraţie de 1-3% THC (deci circa 5-30 mg de substanţă activă). Ţigările sunt cea mai frecventă formă de adicţie a marijuanei deoarece substanţa se absoarbe cel mai rapid prin fumat. Calea orală oferă o absorbţie mult mai lentă. După inhalare (fumat) THC ajunge foarte curând în sânge şi, fiind o substanţă liposolubilă, se depozitează în ţesutul adipos. Prin inhalare, absorbţia de THC este de 59% (prin ingestie se absoarbe doar 3%). Nu există nici o relaţie între efectele psihoactive şi nivelul seric de THC.

Haşiş se extrage din aceeaşi plantă şi conţine 10% THC, fiind obţinută în special din florile de *Cannabis sativa.*

Toleranţa apare la o doză de circa 3 mg/kg/zi.

Intoxicaţia acută. Semne din partea sistemului nervos central: cefalee, ameţeli, vertij, hiperestezie cutanată, tinitus, mioză cu reflexe pupilare lente, tremurături de intensitate variabilă ale mâinilor, buzelor, limbii şi pleoapelor, ataxie, tulburări de coordonare neuromotorie, hiperreflexie osteotendinoasă, crize sudorale, hiper- sau hipotermie, atacuri acute de panică, tulburări de fluenţă a vorbirii. Semne cardiovasculare: tahicardie, hipertensiune arterială, stări sincopale, hiperemie facială, hiperemie conjunctivală. Semne respiratorii: tuse, sindrom bronhoobstructiv. Semne digestive: uscăciune bucală sau hipersalivaţie, dureri abdominale, greţuri, vărsături, diaree. Datorită acţiunii nervos centrale, marijuana este considerat un drog recreaţional care imediat după inhalare creează o stare de bine, „onirică", cu alterarea percepţiei timp/spaţiu, o mai bună olfacţie şi o percepţie „mai clară"a muzicii.

Intoxicaţia cronică. Deoarece marijuana se fumează, sunt de aşteptat consecinţe comparabile cu ale fumatului cronic, deşi relaţia dintre consumul de ţigări cu marijuana şi cancerul pulmonar nu este dovedită, spre deosebire de tusea şi laringita cronică care sunt descrise. Fumătorii cronici dezvoltă suferinţă a căilor respiratorii de mici dimensiuni, pe când fumătorii de marijuana au suferinţe ale căilor respiratorii principale (mari).

Un efect al consumului cronic de marijuana a fost identificat la nivelul glandelor endocrine şi reproducătoare, unde s-a semnalat o scădere a vigorii şi motilităţii spermatozoizilor, ca şi anomalii structurale ale acestora, având drept consecinţă scăderea fertilităţii masculine. Se pare că THC suprimă eliberarea hormonului *gonadotrophin-releasing factor* (aşa cum au dovedit-o studiile experimentale pe animale) având ca efect hipopituitarism şi scăderea cantităţii homonilor ovarieni.

Utilizarea prelungită a ţigărilor cu marijuana duce la creşterea toleranţei pentru aceste substanţe şi eventual dependenţă (mai puţin evidentă ca la alte droguri).

Tratamentul intoxicaţiei acute impune un climat de linişte, echilibru, supraveghere activă, tratament suportiv în general. Psihoterapia este metoda ideală pentru a reduce utilizarea repetată de marijuana.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ACE/AHA *Practice guidelines for exercise testing.* Circulation, 1997, **96**, 1, 345-454.

Addy D.P., *Investigations in pediatrics,* W.B. Saunders Co, 1994.

American Academy of Pediatrics. *Practice parameter. Management of hiperbilirubinemia in the healthy term newborn.* Pediatrics, 1994, **94**, 4, 558-565.

Andrew M., Michelson A. D., Bovill E., Leaker M., Massicotte P. *Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients.* J. Pediatr. 1998, **132**, 4, 672-681.

Avery G.B., Flechter M.A., Mac Donald M.G., *Neonatology-pathophysiology and management of the newborn.* 5th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 1999

Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., *A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.* N. Engl. J. Med. 2000, **343**, 22, 1586-1593.

Behrman R., Kliegman R.M., Jensen H.B., *Nelson Textbook of Pediatrics,* 16th ed. 2000, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Tokio

Berkowitz I.D., Banner W., Rogers M.C. (eds), *Textbook of pediatric intensiv care. Poisoning and the critically ill child,* Williams & Wilkins, Baltimore, London, Los Angeles, Sydney, 1987

Berman S., *Otitis media in children,* N Engl J. Med, 1995, **332**, 23, 1560-1565.

Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., Steven D., *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.* N. Engl. J. Med. 2001, 344, 10, 699-709.

Bisgaard H., *Long acting beta 2 agonists in management of childhood asthma, a critical review of the literature.* Ped. Pulmonology, 2000, **29**, 221-234.

Bloom R.S., Cropley C., *Textbook of neonatal resuscitation,* American Heart Association, Dallas, 1994

Boucek M.M., Kanakriyeh M.S., Mathis C.M., *Cardiac transplatation in infancy-donors and recipients.* J. Pediatr. 1990, **116**, 171-180

Bowman J.M., *Rh D hemolytic disease of the newborn,* N. Engl J. Med, 1998, **339**, 24, 1775-1777

Brann A.W., *Hypoxic-ischemic encephalopaty,* Ped. Clin. North Amer. 1986, **33**, 3, 451

Brent J., McMartin K., Phillips S., Aaron C., *Fomepizole for the treatment of methanol poisoning.* N. Engl. J. Med., 2001, **344**, 6, 424-429.

Brown K., *Dietary management of acute childhood diarrhea.* J. Pediatr. 1991, **118**, 4, part II, S 92-98

Brodie M. J., Dichter M.A., *Antiepileptic drugs,* N. Engl. J. Med, 1996, **334**, 3, 168-175.

Bunchman T.E., *Infant dialisis; the future is now.* J. Pediatr., 2000, 136, 1, 1-3

Callen J.P., *Dermatomyositis,* Lancet, 2000, 355, 1 January, 53-55

Casey B.M., McIntire D.D., Leveno K.J., *The continuing value of the Apgar scor for the asessement of new-born infants.* N. Engl. J. Med, 2001, 344, 7, 467.

Cassidy J.T., Petty R.E., *Juvenile rheumatoid arthritis.* Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. W.B. Saunders Co, 1995

Ciofu Carmen, Ciofu E.P., *Semne şi simptome în pediatrie, mic dicţionar.* Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1982

Ciofu Carmen, Ciofu E.P., *Examenul clinic în pediatrie.* Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1986.

Ciofu Carmen, Ciofu E.P., *Dicţionar de pediatrie,* Editura Univers Enciclopedic, Bucureşti, 1995

Ciofu Carmen, *Interacţiunea părinţi-copii,* ediţia a II-a, Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, 1998

Ciofu E.P., Ciofu Carmen, *Esenţialul în pediatrie,* Editura Medicală Amaltea, Bucureşti, 1996

Ciofu E.P., Ciofu Carmen (ed), *Pediatrie.* Tratat, ediţia I. Editura Medicală, Bucureşti, 2001

Ciofu E.P., Ciofu C., Chiriac-Babei G., Iagăru R., Stamate M., Iagăru N., Dumbravă D., Stoica C., Arion C., *Endocardita infecţioasă la copil, studiu colaborativ.* Revista Română de Cardiologie, 1998, **8**, 1, 44-51

Charron P., Dubourg O., Desnos M., Isnard R., *Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped population.* Circulation, 1997, **96**, 214-219.

Chin C., Akhtor M., Rosenthal D., *Safety and utility of the routine surveillance biopsy in pediatric patients 2 years after heart transplantation,* J. Pediatr. 2000, **136**, 2, 238-242.

Choy E.H., Panayi G.S., *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis.* N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 12, 909-916.

Cloherty J.P., Stark A.R. (eds), *Manual of Neonatal Care,* Lippincott-Raven, 1997

Clapp D.W., Kliegman R.M., *Use of intravenous administrated immunoglobuline to prevent nosocomial sepsis in the newborn.* J. Pediatr. 1989, **115**, 6, 973-980

Cohen J.I., *Epstein-Barr virus infection.* N. Engl. J. Med. 2000, **343**, 7, 481-492.

Cohen M.B., *Etiology and mechanism of acute infectious diarrhea in infants.* J. Pediatr., 1991, **118**, part 2, S 34-39

Cohen R.C., O'Loughlin V.O., Davidson G.P., *Cisapride in infants with gastroesophageal reflux.* J. Pediatr. 1999, **134**, 3, 287-292.

Cohn J.N., *The management of chronic heart failure.* N. Engl. J. Med, 1996, **335**, 7, 490-498.

Connoly D., Rutkowski M., *The New York University Pediatric Heart Failure Index, a new method of quantifying chronic heart failure severity in children.* J. Pediatr. 2001, **138**, 644-648

Corrado D., Basso C., Schiavon M., Thiene G., *Screening for hypertrophic cardiomiopathy in young athlets.* N. Engl J. Med. 1998, **339**, 6, 364-369

Craven D., *Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma.* J. Pediatr. 2001, **138**, 51-58

Cristea Aurelia Nicoleta – *Farmacologie,* Editura Medicală Bucureşti, 1999

Dajani A., Taubert K., Ferrieri P., Peter G., Shulman S., *Treatment of acute streptococcal pharingitis and prevention of rheumatic fever.* Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council of Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association, Pediatrics, 1995, **96**, 4, part I, 758-764.

Dajani A., Taubert K. and colab. *Prevention of bacterial endocarditis. Recommendation by the AHA.* Circulation, 1997, **96**, 358-366.

Davidson A., Diamond B., *Autoimune Diseases.* N. Engl. J. Med, **345**, 5, 340-349.

Dennery P.A., Seidman D.S., Stevenson D.K., *Neonatal hyperbilirubinemia,* N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 8, 581-590

Diette B.G., *Consistency of care with national guidelines for children with asthma in managed care.* J. Pediatr. 2001, **138**, 59-64.

Di Lorenzo C., *Childhood constipation.* J. Pediatr. 2000, **136**, 1, 4-6.

Donowitz M., Kokke F.T., Baidi R., *Evaluation of patients with chronic diarrhea.* N. Engl. J. Med, 1995, 332, 11, 725-729.

Dix D., Andrew M., Mazincotte V., Charpentier K., Bridge S., *The use of low molecular weight heparin in pediatric patients; a prospective cohort study.* J. Pediatr. 2000, **136**, 4, 511-519.

Durac D.T., *Prevention of infective endocarditis.* N. Engl. J. Med. 1995, 332, 1, 38-44.

Egeler R.M., D'Angio G.J., *Langerhans cell histiocitosis.* J. Pediatr. 1995, **127**, 1, 1-11.

Emerman Ch. and colab. *Prospective multicenter study of relapse after treatment for acute asthma among children presenting to the emergency department.* J. Pediatr. 2001, **138**, 318-323.

Emmanouilides G.C., Allen H.D., Riemenschneider Th. A., Gutgesell HP, *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents, including the Fetus and Young Adult* Vth ed., Williams & Wilkins, 1995, 1824.

Eskola J., Kilpi T., Palmu A., Jokinen J., *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N. Engl. J. Med., 2001, 344, 6, 403-409

Exil B. M., Wallrafen A., *Allergy prevention in infants.* Nestlé Nutrition Service, 3-rd revision, 1997

Falk R.J., *Treatment of lupus nephritis, a work in progress.* N. Engl. J. Med. 2000, **343**, 16, 1182-1183

Faix R.G., *Antithrombotic therapy in pediatrics; time for higher levels of evidence.* J. Pediatr., 2000, 136, 4, 425-426.

Faust S.N., Levin M., Harrison O.B., Goldin R.D., *Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis.* N. Engl. J. Med., 2001, **345**, 6, 408-416.

Feldman A.M., McNamara D., *Myocarditis,* N. Engl. J. Med., 2000, 19, 1388-1398

Fenana-Pazir L., Epstein N.D., *Genotype-fenotype correlations in hypertrophic cardiomiopathy.* Circulation, 1994, **89**, 1, 499-522.

Fleisher D.R., *Cyclic vomiting syndrome and migraine.* J. Pediatr., **134**, 5, 533-534.

Foerster J., *Autoimmune hemolytic anemia* in Wintrobe's Clinical Hematology Philadelphia, 1993, 1170-1196.

Fischler B., Lindh G., Lindgren S., Forsgren M., *Vertical transmission of hepatitis C virus infection.* Scand. J. Infect. Dis. 1996, 28, 353-356

Fitzgerald G. A., Patrono C., *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxigenase 2.* N. Engl. J. Med, 2001, **345**, 6, 433-442

Foster B., Bernard C.H., Drummond K.N., Sharma A.K., *Effective therapy for severe Henoch-Schönlein purpura nephritis with prednison and azathioprine.* J. Pediatr. 2000, **136**, 3, 370-375.

Frank M., Enlow T., Holmes G.L., Manasco P., *Lamictal (Lamotigine) monotherapy for typical absence seizures in children.* Epilepsia, 1999, **40**, 7, 973-979.

Gangnadoux M. F., Habib R., Gubler M. C., Bacre J. L., *Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome.* Clin. Nephrol. (Germ), 1996, **46**, 1, 39-41.

Gajarski R.J., Towbin J.A., *Recent advances in the etiology, diagnosis and treatment of miocarditis and cardiomiopathies in children.* Curr. Opin. Pediatr. 1995, **7**, 5, 587-594.

Garabedian M., *Vitamin D and bone mass development.* „Nutrition and Bone Development" NestléNutrition Workshop, Puebla, Mexico, 24-27 February, 1997

Gibojsky A., Zabriskie J.B., *Rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis.* Curr. Opin. Rheumatol. 1995, **7**, 4, 299-305

Gilbert D.N., Moellering jr. R.C., Sande M.A., *The Stanford Guide to Antimicrobial Therapy.* 31st ed. Ed, 2001, 2, 98, 119.

Giebink G.S., *The prevention of pneumococcal disease in children.* N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 16, 1177-1183.

Girardine-Grau G. E., Dayer J. M., *Tumor necrosis factor and interleukin in the serum of children with severe infectious purpura.* N. Engl. J. Med. 1988, **319**, 397-400

Ghraf R., Falkner F., Kleinman R., Kolezko B., Moran J., *New perspectives in infant nutrition.* Ergon, La Manga Club, Murcia, Spain, 1993, 573.

Glaser J.H., *Centers for Disease Control and Prevention guidelines for congenital syphilis.* J. Pediatr. 1996, **129**, 4, 488-490

Gottlieb M.S., *AIDS – past and future.* N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 23, 1788-1791.

Haddad L.M., Winchester J.M., *Clinical management of poisoning and drug overdose.* IInded. W.B. Saunders Co, 1990

Hangstrom J.N., Walter J., Bluebond-Langner R., Amantniek J.C., *Prevalence of the factor V mutation in children and neonates with thromboembolic disease.* J. Pediatr. 1998, **133**, 6, 777-781.

Hanauer S.B., *Inflammatory bowel disease.* N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 13, 841-848

Hassall E., *Peptic ulcer disease and current approaches to Helicobacter pylori infection in children* – J. Pediatr, 2001, **138**, 4, 462-468

Helwig H, Mertsala J., Harvey D., *Childhood immunisation in the European Union.* Eur. J. Pediatr. 1998, **157**, 676-680.

Hillmen P., *Natural History of PNH*. N. Engl. J. Med. 1995, 333, 19, 1253.

Hojby N., *Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis and its management*. Thorax, 1990, 45, 881-884.

Hojby N., *Cystic fibrosis infection*. Schweitz Wschr. 1991, 121, 105-109.

Holgate S. *Antileucotrienele în tratamentul astmului; o speranţă pentru toate formele de astm*. Brit. Med. J. (ediţia în lb. română) 1998, 5, 142-143.

Hoofnagle J. H., Di Bisceglie A.M., *The treatment of chronic viral hepatitis*. N. Engl. J. Med. 1997, **336**, 847-856.

Horowitz I.N., Galvis A.G., Gomperts E.D., *Arterial thrombosis and protein S deficiency*. J. Pediatr. 1992, **121**, 6, 934-937.

Hoyer W.L. *Hemophilia A*. N. Engl. J. Med. 1994, 330, 1, 38-45.

Hustmeyer G.F., Pealock M., Hui S., Johnston C.C., *Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus*. J. Clin. Investig. 1994, **94**, 2130-2134.

Hyde R.M., *Immunology*. Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, London, 1995.

Hyams J.S., Davis P., Grancher K., *Clinical outcome of ulcerative colitis in children*. J. Pediatr. 1996, **129**, 1, 81-88.

Ionescu N., Toma C., Ciofu E.P., Popescu M., Lascu V., *Disseminated Langerhans Cell Histiocytosis. A case report with light microscopic and ultrastructural study*. Romanian Journal of Morphology and Embriology, 1996, XLII, 3-4: 225-234.

Jaeckel E., Cornberg M., Wedemeyer H., *Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa 2b*. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 1452-1457.

Jarvis B., Fauld S.D., *Lamivudine, a review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B*. Drugs, 1999, **58**, 101-141.

Jones K.L., *Smith's recognizable pattern of human malformations*. 5th ed. W.B. Saunders Co, 1997

Jones M., *Managing acute pediatric asthma: keeping it short*. J. Pediatr. 2001, **139**, 1, 3-5

Kaplan M.H., Meyerserian M., *An immunological cross reaction between group A streptococcal cells and heart tissue*, Lancet, 1962, **1**, 706-710

Kazatchkine M.D., Kaveri S.V., *Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous imnune globulin*. N. Engl. J. Med. 2001, **345**, 10, 747-755.

Koch C., *Pathogenesis of cystic fibrosis*, Lancet, 1993, 341, 1065-1069.

Kodish E., Potter C., Kirshbaum N.E., Foster P.A., *Activated protein C resistance in a neonate with venous thrombosis*. J. Pediatr. 1995, **127**, 645-648.

Korf B.R., *Human Genetics, a problem-based approach*. Blackwell-Science, 2000

Korppi M., Reijonen T., *A 2 to 3 years outcome after bronchiolites*. Am. J. Dis. Childr. 1993, **147**, 628-631.

Kushawaha S.S., Fallon J.T., Fuster V., *Restrictive cardiomyopathy*. N. Engl. J. Med., 1997, **336**, 4, 267-276.

Lauer G.M., Walker B.D., *Hepatitis C virus infection*. N. Engl. J. Med., 2001, **345**, 41-52.

Lange R.A., Hillis L.D., *Cardiovascular complication of cocaine use*. N. Engl. J. Med., 2001, **345**, 5, 351-358.

Laxer R.M., Feldman B.M., *General and local scleroderma in children and dermatomyositis and associated syndromes*. Curr. Opin. Rheumat. 1997, 9, 458-464.

Lehman T.J., Onel K., *Intermittent intravenous cyclophosphamide arrest progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus*. J. Pediatr., 2000, 136, 2, 243-247.

Leiden J.M., *The genetics of dilated cardiomiopathy*. N. Engl. J. Med., 1997, **337**, 15, 1080-1081.

Levine J.S., Branch D.W., Rauch J., *The antiphospholipid syndrome*. N. Engl. J. Med., 2002, **346**, 10, 752-763.

Levin M., Temcate H., *Current concepts: disseminated intravascular coagulation*, N. Engl. J. Med., 1999, **341**, 8, 586-592.

Lifshitz F., Fagundes U., *Refeeding of infants with acute diarrheal disease*. J. Pediatr., 1991, **118**, 4, part 2, 893-908.

Lipsky P.E., Van der Heiyde D.M., St.Claire W., Furst D.E., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*. N. Engl. J. Med., 2000, **343**, 22, 1594-1602.

Lovell D.J., Gianinni E., Reiff A., Cawkwell G.D., *Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis*. N. Engl. J. Med., 2000, 342, 11, 763-769

Mac Kendrick W., Caplan M., *Necrotising enterocolitis: new thoughts about pathogenesis and potential treatments*. Ped. Clin. North. Amer. 1993, **40**, 5, 1047-1060.

Manco-Johnson M., Marlar R., Jacobson I., Warady B.A., *Severe protein C deficiency in newborn infants*. J. Pediatr., 1988, **113**, 359-363

Manco-Johnson M., Abshire T.C., Jacobson I., Marlar R., *Severe neonatal protein C deficiency – prevalence and thrombotic risk*. J. Pediatr., 1991, **119**, 793-798.

Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., *Principles and Practice of Infectious Disease* (eds), 4-th ed., Churchill-Livingstone, New York, London, Melbourne, Tokyo, 1995

Mannuci P.M., Tuddenham E.G.D., *The hemophilias – from royal genes to gene therapy*. N. Engl. J. Med., 2001, **344**; 1773-1779

Markowitz M., Gerber M.A., *The Jones criteria for guidance the diagnosis of rheumatic fever – another perspective*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995, **149**: 725-726.

Martinez F.D., Wheright A.L., Taussig L.M., *Asthma and wheezing in the first six years of life*, N. Engl. J. Med., 1995, **332**, 3, 133-138.

Mc Intosh K., *Community acquired pneumonia in children*. N. Engl. J. Med., 2002, **346**, 6, 429-437.

Mierau G.W., *Intranuclear Birbeck granules in Langerhans cell histiocytosis*. Pediatr. Pathol. 1994, **14**, 6, 1051-1054.

Miller D.G., Stamatoyannopoulos G., *Gene therapy for hemophilia*, N. Engl. J. Med., 2001, **344**, 1782-1783.

Min D.I., Noormohemed S., *Prevention and treatment of Pneumocystis carinii pneumonia*. N. Engl. J. Med., 1993, **328**, 21, 1569

Moraru E., *Hepatita cronică la copil*. Ed. Polirom, Colecţia Bios, Iaşi, 1999

Muller G., Ulmer H.E., Hagelk J., *Cardiac disrhythmias in children with idiopathic dilated or hypertrophic cardiomiopathy*. Pediatr. Cardiol. 1995, **16**, 2, 56-60.

Mylonakis E., Calderwood S.B., *Infective endocarditis*. N. Engl. J. Med., 2001, **345**, 18, 1318-1330.

Nathan D.G., Orkin S.H., *Nathan and Orkin's hematology of infancy and childhood*, 5th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998

Naurackas E.T., Solway J., *Mild asthma*, N. Engl. J. Med., 2001, **345**, 1257-1261

Neamţu M., *Intoxicaţiile cu ciuperci la copil,* Universitatea Lucian Blaga, Facultatea de Medicină „Victor Papilian", Sibiu, 1996.

Nelson H.S., *Beta-adrenergic bronchodilatators.* N. Engl. J. Med., 1995, **333**, 8, 499-506.

Nurko S., Garcia-Aranda J.A., Worona L.B., *Cisapride for the treatment of constipation in children.* J. Pediatr. 2000, **136**, 1, 35-40

Olaison L., Hogevik H., Myken P., Oden A., Alestig K., *Early surgery in infective endocarditis.* Q. J. Med., 1996, **89**, 267-278.

Orăşeanu D., Ulmeanu C., *Intoxicaţiile acute la copil. Diagnostic şi tratament,* Ed. Grand, Bucureşti, 1995.

Peters T.R., Edwards K.M., *The pneumococcal protein conjugate vaccines.* J. Pediatr. 2000, 137, 3, 416-419.

Pickering L.K., *Therapy for acute infectious diarrhea in children.* J. Pediatr. 1991, 118, 4, part 2, S 118-S 128.

Pipe S.W., Schmaier A.H., Nichols W.C., Ginsburg D., *Neonatal purpura fulminans in association with factor V R 506/Q mutation.* J. Pediatr., 1996, 128, 706-709.

Popescu V., *Genetica epilepsiilor,* Rev. Română de Pediatrie, 2001, **50**, 3, 283-297.

Popescu V., *Neurologie pediatrică,* vol I şi II, Editura Teora, Bucureşti, 2001

Prelipceanu D., *Ghid de tratament în abuzul de substanţe psihoactive.* Editura Infomedica, Bucureşti, 2001

Putanan Ph.E., *Gastroesophageal reflux disease and crying: cause and effect or unhappy coexistence.* J. Pediatr., 2002, **140**, 1, 3-4.

Quershi F and colab, *Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednison in acute pediatric asthma.* J. Pediatr., 2001, **139**, 1, 20-26

Ramsey B.W., *Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis,* N. Engl. J. Med., 1996, 335, 3, 179-188.

Riggs B.L., *Vitamin D receptor genotypes and bone density.* N. Engl. J. Med., 1997, **337**, 2, 125-126.

Ritz E., *Pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome.* N. Engl. J. Med., 1994, **330**, 1, 61-63.

Rivard G.E., David M., Farrell C., Schwartz H.P., *Treatment in purpura fulminans in meningococcemia with protein C concentrate.* J. Pediatr., 1995, **126**, 646-652.

Robinson L.A., Hurley R.M., Lingwood C., Matsell D.G., *Escherichia coli verotoxin binding to human pediatric glomerular mesangial cells.* Pediatr. Nephrol. (Germ), 1995, **9**, 6, 700-704.

Rogers M.F., (ed). *HIV/AIDS in infants, children and adolescents.* Ped. Clin. North. Amer.. 2000, **47**, 1, 1-265.

Rogozea R., *Epilepsia – diagnostic şi tratament.* Societatea Română contra Epilepsiei. Centrul Naţional Împotriva Epilepsiei, Bucureşti, 2000

Rosenberg P.M., Dienstag J.L., *Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection,* Clinics in liver disease, 1999, **3**, 2, 349-361

Rosenfeld M., Emerson J., Williams-Warren J., *Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis.* J. Pediatr., 2001, **139**, 3, 433-436.

Ross D.R., *Grading the graders of congestive heart failure in children.* J. Pediatr., 2001, **138**, 618-620.

Rubo J., Albrecht K., Lasch P., Lant Kolter E., *High dose of intravenous immune-globuline therapy for hyperbilirubinemia caused by Rh hemolytic disease.* J. Pediatr., 1992, **121**, 1, 93-97.

Rubin E., Faber J.L., *Pathology,* 2nd ed., Ed. Lippincott Co, Philadelphia, 1994, 1565.

Sack G.H. jr, *Medical Genetics.* Mc Graw Hill. New York, St. Louis, San Francisco, 1999.

Saez Llorens X., Mc Cracken jr., *Sepsis syndrome and sepsis shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology and management.* J. Pediatr., 1993, **123**, 4, 497-503

Saiman L., Prince A., Gersony W.M., *Pediatric infective endocarditis in the modern era.* J. Pediatr., 1993, 122, 847-853.

Sandlund J.T., Downing J.R., Crist W.M., *Non-Hodgkin's lymphoma in childhood.* N. Engl. J. Med., 1996, **334**, 19, 1238-1248

Sautosham M., *Combination vaccines: problems and promise.* J. Pediatr., 2000, **137**, 3, 291-297.

Sautosham M., *Oral rehydratation therapy: a global perspective.* J. Pediatr. 1991, 118, 4, part. 2, S 44-S 51.

Schanler R.J. (guest ed), *Breastfeeding 2001,* part I and II, Ped. Clin. North. Amer, 2001, **48**, 1-2, 1-539

Shafer R., Sheil J.M., *Superantigens and their role in infectious disease.* Adv. Pediatr. Infect. Dis. 1995, **10**, 369-390.

Shalon L., Sadelson J.W., *Cystic fibrosis: gastrointestinal complications and gene therapy.* Ped. Clin. North. Amer., 1996, **43**, 1, 157-191.

Shiffman R.N., *50 years of the Jones criteria diagnosis in rheumatic fever* Arch. Pediatr. Adolesc. Med., 1995, **149**, 727-732

Siegler R.L., *The hemolytic uremic syndrome.* Ped. Clin. North Amer., 1995, 42, 6, 1505-1529.

Smelie J., Jodal U., Lax H., Möbius T.T., *Outcome at 10 years of severe vesico-ureteric reflux managed medicaly. Report of the International Reflux Study in Children.* J. Pediatr. 2001, **139**, 5, 656-663.

Spirito P., Seidman C.E., Mc Kenna W.J., Maron B.J., *The Management of Hypertrophic Cardiomyopathy.* N. Engl. J. Med. 1997, **336**, 11, 775-785

Stoll B., Gordon T., Korones S.B., *Late onset sepsis in very low birth weight neonates* J. Pediatr. 1996, **129**, 1, 63-71

Stoll B., Gordon T., Korones S.B., *Early-onset sepsis in very low birth weight neonates.* J. Pediatr. 1996, **129**, 1, 72-84.

Stroescu V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale.* Ed. a VI-a , Ed. Medicală, Bucureşti, 1998

Şerban Margit, Schramm W., *Hemostazeologie clinică,* Ed. Brumar, Timişoara, 2001.

Tenenbein M., *Recent advancements in pediatric toxicology.* Ped. Clin. North Amer. 1999, **46**, 6, 1179-1187.

Tsai Yi Guen, Lee Ming Yung, Yang K.D., *A single dose of nebulized budesonide decreases exhaled nitric oxide in children with acute asthma.* J. Pediatr. 2001, **139**, 3, 433-437.

Uziel J., Feldman B.M., Krafchik B., Yeung R., *Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma.* J. Pediatr. 2000, **136**, 1, 91-95.

Voicu V.A., *Toxicologie clinică,* Ed. Albatros, Bucureşti, 1997.

Voute P.A., Barrett A., Lemerle J., *Cancer in children: clinical management* 3rd ed. Heidelberg, Springer-Verlag, 1992, 162-72.

Walker W.A., *Cow's milk protein-sensitive enteropathy.* J. Pediatr. 2001, **139**, 6, 765-766

Weinberger M., *Corticosteroids for exacerbation of asthma, problems and solutions.* J. Pediatr. 2000, **136**, 3, 276-278.

Weiner M., Karpathin M., Bart D., Seaman C., *Cooley anemies high transfusion regimen and chelation therapy: results and perspectives.* J. Pediatr. 1978, 92, 11, 653-658.

Weisman L.E., *Intravenous immune-globuline prophylaxis of late-onset sepsis in premature neonates.* J. Pediatr. 1994, **125**, 922-930.

Welch T., Tsang R., *Vitamin D-deficient rickets; the reemergence of a once-conquered disease.* J. Pediatr., 2000, **137**, 2, 143-4.

Willman C.L., Busque L., Griffith B.B., *Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X): clonal proliferative disease.* N. Engl. J. Med. 1994, **331**, 154-60.

Williams G., Lee A., Craig J., *Antibiotics for the prevention of urinary tract infection in children.* J. Pediatr. 2001, **138**, 6, 868-874.

Wilson N.J., Neztze J.M., *Echocardiography diagnosis of subclinical carditis in acute rheumatic fever* (editorial). Int. J. Cardiol. 1995, 2, 50 (1), 1-6.

Writing Group of the Histiocyte Society, *Histiocytosis Syndrome in Children.* The Lancet, 1987, I, nr. 8526: 208-9.

Yu R.C., Chu C., Buluwela L., Chu A. C., *Clonal proliferation of Langerhans cell histiocytosis.* Lancet, 1994, 343, (8900): 767-68.

Zales V.R., Stapleton P.L. *Neonatal and infant heart transplatation.* Ped. Clin. North Amer. 1993, **40**, 5, 1023-46.

Ziegler E., Fisher C., Sprung C., *Treatment of gram negative bacteriemia and septic shock with HA 1A-human monoclonal antibody against endotoxin.* N. Engl. J. Med. 1991, **324**, 429-436.

xxx *Agenda Medicală 2000,* Ed. Medicală, Bucureşti, 2000.

xxx Consensus Conference Tg. Mureş România, June 6-7, 1997. *Indication, contraindication and monitoring of antiviral therapy in chronic hepatitis.* Rom. J. Gastroenterol, 1998, **7**, 14-32.

xxx *Guide for paediatricians on the diagnosis and treatment of severe cowmilk and multiple food protein intolerance in infancy.* SHS, March 1997, International Ltd., Liverpool.

xxx *Guidelines for the diagnosis of heart failure – the task force on heart failure of the European Society of Cardiology,* 1995.

xxx *Guidelines for the treatment of heart failure – the task force on heart failure of European Society of Cardiology,* Eur. Heart J. 1997, **18**, 736-53.

xxx *Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert Panel Report 2.* National Institute of Healt. NIH Publication, Nr. 97/405 April 1997.

xxx Simpozionul: *Actualităţi şi perspective în tratamentul hepatitei cronice active C.* Al VIII-lea Congres Naţional de Boli Infecţioase, Mangalia 17-20 Mai 2000.

xxx W. H. O. – *Energy and protein requirements,* Tehnical Report Series, 724 WHO Geneva, 1983.

xxx *The WHO global programme for prevention of rheumatic fever and rheumatic heart disease,* Geneva, 29 November – 1 December 1995.

ABREVIERI

ABE	Atrezie biliară extrahepatică
ADN	Acid dezoxiribonucleic
ADPA	Anatoxină difterică purificată şi adsorbită pe fosfat de aluminiu
AH(A)I	Anemie hemolitică (auto)imună
AMPc	Adenozin monofosfat ciclic
ANA	Anticorpi antinucleari
ANCA	Anticorpi anti-citoplasmă neutrofilică
AP	Atrezie pulmonară
APC	Celulă prezentatoare de antigen (engl.)
ARJ	Artrita reumatoidă juvenilă
ARN	Acid ribonucleic
ARNm	ARN mesager
ARNr	ARN ribozomal
ARNt	ARN de transport
ASLO	AntiStreptoLizina O (anticorpi)
ASP	Atrofie spinală progresivă
AT	Atrezie tricuspidiană
ATPA	Anatoxină tetanică purificată şi adsorbită pe fosfat de aluminiu
BCC	Boli congenitale de cord
BCG	Bacil Calmette-Guerin
BH	Boală hemoragică
BIC	Boala incluziilor citomegalice
BSP	Brom-sulfonftaleină
BSSL	*Bile-salt stimulated lipase*
CALLA	Antigen comun în leucemia acută limfoblastică (engl.)
CAV	Canal atrioventricular
CEC	Circulaţie extracorporeală
CFTR	*Cystic Fibrosis Transmembranar Regulator* (engl.)
CGRP	Peptid asociat genei calcitoninei
CHEM	Concentraţia eritrocitară medie de hemoglobină
CID	Coagulare intravasculară diseminată
CMD	Cardiomiopatie dilatativă
CMH	Cardiomiopatie hipertrofică
CMV	Citomegalovirus
COPAD	Ciclofosfamidă/Oncovin/Prednison/Adriamicină
COPP	Ciclofosfamidă/Oncovin/Procarbazină/ Prednison
CPK	Creatin-fosfokinaza
CRF	Capacitate reziduală funcţională
CRH	*Corticotropine releasing hormone*
CT	Computer tomografie
CV	Capacitate vitală
DMJ	Dermatomiozita juvenilă
DNP	Dezoxiribonucleoproteine
DSA	Defect septal atrial
DSV	Defect septal ventricular
DTP	Diftero-Tetano-Pertusis
EC	Edem cerebral
ECHO	*Entero Cytopathic Human Orphan (virus)*
EDTA	*Etilen Diamino Tetraacetic Acid* (engl.)
EGF	*Epidermal growth factor*
ELISA	*Ensyme Linked ImmunoSorbent Assay*
ES	Extrasistole
EST	Exsanguino-transfuzie
ESV	Extrasistole supraventriculare
FA	Fibrilaţie atrială
FC	Fibroză chistică
FEA	Flutter atrial
FP3	Factorul plachetar 3
FR	Factor reumatoid
G6PD	Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza
GABA	Acid γ-aminobutiric
Hb	Hemoglobină
HC	Hepatită cronică
HCF	Factor de îndepărtare a heparinei (engl.)
HIC	Hipertensiune intracraniană
HIV	Virusul imunodeficienţei umane (engl.)
HLA	Antigen de histocompatibilitate
HMC	Hemoragie meningo-cerebrală
HMF	*Human-milk fortifiers*
HSV	Herpes simplex virus
Ht	Hematocrit
HTLV	Virusul leucemiei cu celule T (engl.)
HVD	Hipertrofie ventriculară dreaptă
HVS	Hipertrofie ventriculară stângă
ICT	Indice cardio-toracic
IFN	Interferon
IGF	Factorul de creştere insulin-like (engl.)
IGIV	Imunoglobuline cu administrare intravenoasă
IL	Interleukină
IN	Indice nutriţional
IP	Indice ponderal
IS	Indice statural
ITU	Infecţiile tractului urinar
LAL	Leucemie acută limfoblastică
LAM	Leucemie acută mieloblastică
LCP	Acizi graşi polinesaturaţi cu lanţ lung (engl.)
LCR	Lichid cefalorahidian
LES	Lupus eritematos sistemic
LMV	Larva migrans viscerală
LNH	Limfoame non-Hodgkin
LSD	Dietilamina acidului lisergic
MCT	Trigliceride cu lanţ mediu (engl.)
MOPP	Mustină/Oncovin/Procarbazină/Prednison

MP	Malnutriţie proteică
MPC	Malnutriţie protein-calorică
MRI	Rezonanţă magnetică nucleară
MRSA	Stafiloccocus aureus meticilino-rezistent
MSAS	*Myositis-specific autoantibodies*
MTX	Metotrexat
MVPP	Mustină/Vincristină/Procarbazină/Prednison
NB	Neuroblastom
PABA	Acid paraaminobenzoic
PAF	Factorul de agregare plachetar (engl.)
PBH	Puncţie-biopsie hepatică
PBR	Puncţie-biopsie renală
PCA	Persistenţa canalului arterial
PCR	Polymerase chain reaction
PDF	Produşi de degradare a fibrinei
PEF	Debitul expirator maxim instantaneu de vârf (engl.)
PEV	Perfuzie endovenoasă
PMN	PoliMorfoNucleare
PPT	Timp parţial de tromboplastină
PT	Timp de protrombină
PTI	Purpura trombocitopenică imunologică
PTI (a/c)	Purpură trombocitopenică idiopatică (acută/cronică)
PTTK	Timp de tromboplastină activată pe kaolin
PUFA	Acizi graşi polinesaturaţi (engl.)
PVM	Prolaps de valvă mitrală
RAA	Reumatism articular acut
RAST	*Radio AllergoSorbent Test*
RFC	Reacţia de fixare a complementului
RIA	Test radioimunologic (engl.)
RNP	Ribonucleoproteine
ROT	Reflexe osteo-tendinoase
SAM	*Systolic anterior motion*
SDA	Sindrom de deshidratare acută
SDR	Sindrom de detresă respiratorie
SHU	Sindrom hemolitic uremic
SMX	Sulfametoxazol
SN	Sindrom nefrotic
SRH	Sistem reticulo-histiocitar
STH	Hormon somatotrop
TAC	Trunchi arterial comun
TCP	Timp de consum de protrombină
TGT	Timpul generării de tromboplastină
TM	Transplant de măduvă (osoasă)
TMP	Trimetoprim
TVM	Transpoziţia de vase mari
TNF	Factor de necroză tumorală (engl.)
TORCH	Toxoplasma, sifilis (engl. Other), Rubcola, Citomegalovirus, Herpes virus
TP(S)V	Tahicardie paroxistică (supra)ventriculară
TRH	Factor de eliberare a TSH
TSH	Tirostimulină
VC	Volum curent
VDRL	*Veneral Disease Research Laboratory*
VEM	Volum eritrocitar mediu
VEMS	Volum expirator maxim pe secundă
VER	Volum expirator de rezervă
VHA	Virusul hepatitic A
VHB	Virusul hepatitic B
VHC	Virusul hepatitic C
VIP	Peptidul intestinal vasoactiv (engl.)
VIR	Volum inspirator de rezervă
VLDL	Lipoproteine cu densitate foarte mică (engl.)
VSH	Viteza de sedimentare a hematiilor
VSR	Virus sinciţial respirator
WARI	Wheezing asociat infecţiilor respiratorii

INDEX

α fetoproteina
  în diagnosticul malformaţiilor SNC, 61, 81
  în diagnosticul sindromului nefrotic, 407
α 1-antitripsina, 301
Abces
  cerebral, 138, 176, 216, 265, 526
  mediastinal, 280
  periamigdalian, 173
  perirenal, 411
  pulmonar, 207, 208, 209
  retrofaringian, 181
  subdural, 176
  subfrenic, 207
Abdomen
  acut, 496
  „de batracian", 64
  „în desagă", 64
Abruptio placentae, 115, 158
Absenţa radiusului, 422
Absenţe atipice, 508
Absenţe tipice (petit mal), 508, 509
Abstinenţa la substanţe psihoactive, 562, 564
Accidente vasculare cerebrale, 265, 267
Acetilcolinesteraza eritrocitară, 434
  în defectele tubului neural, 81
Achalazia cricofaringiană, 185
Acid
  acetilsalicilic, 298, 302, 545
  alfa-linolenic, 25
  amino-caproic, 163
  arahidonic, 25
  ascorbic, 27, 28
  epsilon aminocaproic (EAC), 451
  fenil piruvic, 35
  γ-aminobutiric, 506, 513
  glutamic, 29
  homovanilic (HVA), 471
  ibotenic, 560
  linoleic, 25, 385
  micofenolic, 485
  nalidixic, 414, 415
  palmitic, 34
  picatinic, 27
  stearic, 34
  valproic, 514
  vanilmandelic (VMA), 471
Acidoza
  diabetică, 346
  metabolică, 363, 403, 539, 549, 552
Acizii graşi
  esenţiali, 25
  polinesaturaţi, 25
Acondroplazia, 74
Acrodermatita enteropatică, 27
ACTH, 513
Adenoame sebacee, 74
Adenocarcinom
  colic, 375
  gastric, 347
Adenoidectomia, 174, 176
Adenoidita acută, 173, 174
Adenopatie
  în artrita reumatoidă juvenilă, 487
  în boala Hodgkin, 466
  hilară în TBC, 200
  în leucemiile acute (LAL), 460
Adenovirus, 185, 188, 189, 190, 197, 284, 409, 410
Adenozin-trifosfat, 295
Adiadocokinezia, 66, 475
ADN
  mitocondrial, 69
  nuclear, 68
Adrenoleucodistrofia, 79
Aerobacter, 409
Afazia epileptică dobândită, 510
Afectarea miocardică din SIDA, 285
Aftele bucale recurente, 375
Agamaglobulinemia
  congenitală X-linkată (boala Bruton), 79, 221
  în vaccinări, 53
AgHBs, 388, 407
Agitaţie maniacală, în intoxicaţia cu CO, 550
Agoniştii β2 adrenergici, 235, 239
  în aerosoli, 172
Albastru de metilen, 539, 554
Albinism, 78
Alcaloză respiratorie, 545
Alcaptonuria, 78
Alcool
  etilic, 539
  metilic, 539, 551
Aldolaza musculară în DMJ, 497
Alergia la proteinele laptelui de vacă, 366
Alimentaţia în creşterea şi dezvoltarea copilului, 13
  cu biberonul, 45
  cu linguriţa, 45
  mixtă, 45
  parenterală, 23, 47

la sân, 44
pe sondă nazo-gastrică, 47
trofică, 47, 117
Alopecie, 482
Alprazolam, 543
Alveolita fibrozantă criptogenică, 197
Amanita
muscaria, 559
pantherina, 559
phalloides, 559, 561
Amantadina, în pneumonia cu CMV, 198
Amatoxina, 559
Amauroză, 400, 551
Ambliopie, 522, 545
Amenoree primară, în sindromul Turner, 72
Amfetamine, 564
Amidon, 24
Amilaza serică, 387
Amiloidoza
în ARJ, 491
în cardiomiopatia restrictivă, 308
Amilopectine, 25
Aminoacizi esenţiali, 24
Aminoglicozide, 220
Amiodarona, 293, 295
Amiotrofia spinală progresivă, 523, 524
Amitriptilină, 541
Amniotită, 115
Amobarbital, 542
Amoxicilină, 276, 284, 348, 478
Ampicilină, 219, 284, 356, 413, 415
Anasarcă
fetoplacentară, 119, 152
în glomerulonefrita poststreptococică, 399
în sindromul nefrotic, 405
Anchiloză, în hemofilie, 449
Androgenoterapie, în anemia Fanconi, 422
Anemii, 420
aplastice, 414, 420, 439
Blackfan-Diamond, 421
carenţială feriprivă, 101, 420
constituţională Fanconi, 78, 422
hemolitice, 423
autoimune, 430
de cauză extrinsecă, 429
congenitale, 423
prin deficit enzimatic (G6PD), 428
în intoxicaţia cu anilină, 554
în intoxicaţia cu naftalină, 553
microangiopatice, 429
hipocrome, 490
Lederer-Brill, 431
megaloblastică, 378, 420, 439
microcitare normocrome, 423
posthemoragice, 158
sideroblastice, 79
Anestezie disociativă, în intoxicaţia cu PCP, 568
Aneuploidie, 70
Anevrism
coronarian, 301, 302
de sept interventricular, 255
Angeita, din boala Kawasaki, 300
Angiocardiografia, 250, 255, 256, 260, 264, 266
Angiofibroame faciale, 74
Angiografia
cerebrală, 505
cu extracţie digitală, 251
Angioplastia percutană cu balon, 263
Angiotensina II, 312
Anilina, 553
Ankylostoma, 380
Anomalia
Ebstein, 269, 296
parţială de întoarcere venoasă pulmonară, 271
totală de întoarcere venoasă pulmonară, 273
Anticolinergice
intoxicaţia cu, 538, 548
în tratamentul astmului bronşic, 236
Anticorpi
anti-ADN, 481
anticardiolipinici, 481
anticentromer, 500
antidigoxină, 548
antiendomiziali, 372
antieritrocitari, 481
antifosfolipidici, 161, 481
antigliadină, 371
anti hsp („heat shock protein"), 500
antimitocondriali, 500
antinucleari, 479, 480, 486, 490
antireticulină, 372
antistreptococici anti-M, 473
anti TNFα, 492
antitopoizomerază, 500
bifazici Donath-Landsteiner, 432
Antidepresive triciclice, 541
Antidiareice, 355
Antidoturi
nespecifice, 536
specifice, 539
Antigen
artritogenic, 486
„i" de membrană, 422
Antihistaminice, 227, 323, 395
Antioxidante, 28
Antiproteaze, 31, 245
Antraciclina, în etiologia CMR, 308
Aortografia
abdominală, 396
în anomalia de origine a coronarelor, 270
Apendicita
acută, 207
cronică, 345
Aplazia medulară, în LAL, 460
Apomorfina, în tratamentul intoxicaţiilor, 534
Arahnoidita fibrozantă obliterantă, 122
Arbore genealogic, 62
Aritmii, 290
în etiologia şocului, 319
extrasistolică, 292
hipoxice, 536
sinusală, 291

Arsuri
chimice, 554
esofagiene, 554
în etiologia şocului, 319
Arteriografie renală selectivă, 396
Artrita
în colita ulceroasă, 374
coxo-femurală, 491
pneumococică, 208
reactivă poststreptococică, 477
reumatoidă juvenilă, 62, 485-493
cu debut sistemic, 486
forma pauciarticulară, 489
forma poliarticulară, 487
septică, 216
septică scapulohumerală, 67
supurată stafilococică, 214
Ascaridiaza, 337, 377
Asfixia
în paraliziile cerebrale, 521
perinatală, 119-121
ASLO, 397, 399, 400, 475, 490
Aspergiloza alergică bronhopulmonară, 192
Aspiratul traheobronşic, examenul din, 201
Asplenie, şi vaccinarea antipneumococică, 210
Astm bronşic, 225-240
forme clinice de, 228
genetica în, 225
indus de efort, 172, 228
probele funcţionale respiratorii în, 229
tratamentul, 234-240
Ataxie
din coreea Sydenham, 475
examinarea mersului în, 67
Fridreich, 78, 306, 312
din intoxicaţia acută cu derivaţi de petrol, 553
din intoxicaţia cu barbiturice, 544
-telangiectazie, sindromul, 78
Atopia
în astmul bronşic, 225
fenotipul, 226
în infecţiile respiratorii la copil, 184, 226
Atrepsie, 85
Atrezia
biliară extrahepatică, 96, 156, 368
duodenală, 337
de ileon, 336
valvelor pulmonare, 248
Atrofie optică
primitivă, 109
toxică, 551
Atropina, 539, 548, 556, 561
Augmentin, 217, 219
Autoanticorpi
la cald, 432
la rece, 432
Azathioprină, 496
Azot-muştar, 457
β-talasemia homozigotă, 426, 436
β2 agonişti adrenergici, 236, 239
Bacil Calmette-Guerin, 53
Bacteriemii pneumococice, 203
Bacteriuria
asimptomatică, 408
persistentă, 408, 412
semnificativă, 410
semnificativă asimptomatică, 411
Baneocin, 142
Barbiturice, 542
Beţie
barbiturică, 542
hidrocarburică, 553
Benadryl, 544
Benzi Bety-Vogt, 461
Benzodiazepine
antiepileptice, 515
intoxicaţia cu, 539, 543
Betablocante, 539, 549
Bicuspidia aortei, 254, 259, 261
Biopsia
endomiocardică, 251, 277, 286, 307, 310
endoscopică, 333
ganglionară, 467, 470
hepatică, 383, 391
hepatică percutană, 334
intestinală, 365, 370, 372
pulmonară deschisă, 223
rectală, 376
renală, 400
sinovială, 490
Biseptol, 224
Bloc
atrioventricular, 297, 475, 548
AV complet, 268, 310
de ramură dreaptă, 267, 274
de ramură stângă, 310
pneumonic, 213
sinoatrial, 285, 297
Boala
Alzheimer, 70
celiacă, 369
Charcot-Marie-Tooth, 79
Cooley, 426
Crigler-Najjar, 155
Crohn, 344, 368, 376
Ebstein, 296
Fabry, 79, 309
Gaucher, 309
„ghearelor de pisică", 467
Gilbert, 155
Hirschprung, 332, 337, 345
Hodgkin, 465
Hodgkin cu celularitate mixtă, 465
Hodgkin cu depleţie limfocitară, 466
Hodgkin cu predominenţă limfocitară, 465
Hodgkin cu scleroză nodulară, 465
incluziilor citomegalice, 142, 223
Kawasaki, 196, 250, 283, 285, 298-303, 311, 312, 319
Krabbe, 61
Leigh, 79
Little, 520
Lyme, 284

microchistică renală, 407
Parkinson, 81
polichistică a rinichilor, 78
Pompe, 110, 306, 523
Recklinghausen, 74, 470
renală parenchimatoasă, 327
renală polichistică, 327
ventriculară Bouveret, 295
von Willebrand, 74, 160, 453
Werdnig-Hoffmann (ASP tip I), 110, 523
Wilson, 78, 387
Bolile congenitale de cord, 251
Bordetella pertussis, 188, 208
Borrelia burgdorferi, 284
Botriocefaloza, 378
„Brăţări" rahitice, 98
Bradicardia sinusală, 291, 548
Bronşiolita
acută, 190-194
recurentă, 184
Bronhograma aeriană, 222
Bronhopneumonie
de aspiraţie, 181
pneumococică, 203
stafilococică, 211
Bronhovaxom, 240
Butilscopolamină, 548
Cafè au lait, pete, 63
Cafeina, 547
Calea
extrinsecă (exogenă) a coagulării, 438
intrinsecă (endogenă) a coagulării, 438
Calcificări heterotopice, în DMJ, 498
Calcitriol, 500
Campylobacter jejunii, 479
Campylobacter pylori, 349
Canalul
arterial, 127, 257
atrioventricular (CAV), 208, 255, 317
Candida albicans, 279, 409
Capacitatea
pulmonară totală (CPT), 167
reziduală funcţională (CRF), 167
totală de legare a fierului, 549
vitală (CV), 167, 231, 242
Captopril, 270, 288, 307, 316, 329, 330, 403
Caput succedaneum, 158
Carbamaţi, 557
Carbamazepina, 515
Carbapeneme, 219
Carbenicilina, 413, 415
Carboxihemoglobina, 550
Cărbune
activat, 535, 536, 546, 547, 548
superactivat, 536, 538
Cardiomiopatie, 319
dilatativă, 306, 315
eozinofilică, 309
hipertrofică, 278, 283, 303
hipertrofică neobstructivă, 304
hipertrofică obstructivă, 305
ischemică, 291
primitivă, 302
restrictivă, 308
Carenţa de vitamina D, 94
Cariotipul uman, 70
Carnitina, 36, 43
Carvedilol, 317
Cateterismul cardiac, 250-251
Cavografie inferioară, 396
Cazeina, 24, 29
hidrolizată enzimatic, 357
CEC (circulaţie extracorporeală), 255, 259, 267, 273, 276
Cefalhematom, 61, 158, 448
Cefalosporine, 141, 193, 198, 209, 217, 219, 276, 289, 322, 414, 415, 478
orale, 173
Celiachie, 43, 181
Celule
Hodgkin, 465
Langerhans, 454
LE, 480
Reed-Sternberg, 465
Cheratopatia în bandă din ARJ, 490
Chilotorax, 42, 275
Chinidina, 293
Chist
aerian congenital, 215
hidatic pulmonar, 216
pulmonar congenital, 216
renal, 396
Chlamydia, 183, 189, 194
pneumoniae, 186
trachomatis, 186
Ciclobarbital, 542
Ciclofosfamida, 407, 461, 472, 484
Ciclosporina, 407, 496, 500
Cilindri leucocitari, 411
Cilindrurie, 398, 400, 495
Cimetidină, 338
Ciprofloxacina, 356, 414
Ciroza biliară Bodian, 240
Cisaprid, 343
Cisplatin, 472
Cistită, 416
acută hemoragică, 188, 409
Cistografia
izotopică, 416
micţională, 396, 411, 416, 419
Cistouretrografia micţională, 396
Citozină-arabinozid, 464
Citrobacter, 414
Citrobacter diversus, 134
Claritromicină, 348
Clasificarea
anemiilor, 420
Ann Arbor, 467
Lukes-Collins, 469
Marsh, 372
Rappaport, 469
R. van Praagh a BCC, 252
Clearance-ul creatininei, 395, 399, 401, 402, 405, 411, 418

Clearance-ul inulinei, 398, 399
Clindamicina, 134, 284
Clisma baritată, 376
Clonazepam, 515
Clonidină, 329, 567
Clorambucil, 407, 458
Cloramfenicol, 220, 356, 414
Clordiazepoxid, 543
Clorpromazina, 540, 544
Clostridium
difficile, 465
perfringens, 146
Coagulare intravasculară diseminată (CID), 159, 216, 319, 409
Coarctaţia de aortă (CoA), 261-263, 276, 311, 312, 319, 327
Cocaina, 563
Coeficientul de retracţie elastică, 168
Coinfecţia VHB+VHD, 391
Colangiopatia obstructivă idiopatică a sugarului, 156
Colestaza neonatală, 156
Colistin, 414
Colistiramina, 548
Colita ulceroasă, 374
Coma, 532, 539, 541
alcoolică, 551
hipoxică, 177
Complex
Eisenmenger, 254
primar tuberculos, 200, 207
Complianţa
dinamică, 168
pulmonară statică (Cstat), 168
Conjunctivita
din boala Kawasaki, 298
chlamyidiană, 189, 196
flictenulară, 188
Constipaţia
cronică din alergia la proteinele laptelui de vacă, 367
funcţională, 341-343
Convulsii, 273, 278, 280, 398, 407, 409, 484, 505, 520, 526, 532, 539, 540, 542, 551
atone, 508
febrile, 518
focale, 124
fruste, 125
generalizate, 508
hipocalcemice, 362
hiponatremice, 362
jacksoniene, 507
mioclonice, 508
neonatale, 124
neonatale familiale benigne, 506
ocazionale, 518
parţiale, 507
parţiale complexe, 508
parţiale simple, 507
piridixino-dependente, 126
tonice, 124
tonicoclonice, 508, 556
Coprocitograma, 352
Coprocultura, 133, 352, 362
Coreea
Huntington, 74
reumatică Sydenham, 473, 475
Corioretinita
sifilitică, 145
toxoplasmozică, 109, 145, 528
Coriza 63, 179, 191, 195
Corp
Heinz, 554
străin în căile respiratorii, 181
străin în fosele nazale, 174
străin intraintestinal, 337
Corpusculi
Barr, 71
Heinz, 429
hematoxilinici, 480, 482
Cortinarius, 560
Corynebacterium difteriae, 180
Cotrimoxazol, 220, 224, 225, 414, 415
Cough-variant asthma, 228
Coxib, 492
Coxsackie B, virus, 289, 309
Coxsakie A şi B, 284
Crack, 563
Craniotabes
fiziologic, 104
rahitic, 97
Craving, 562
Criterii
Dallas, 286
Jones, 476
Papile, 123
Criza
de astm, 229, 235
genitală, 104
hemolitică acută, 423
Crize
anoxice, 265, 266
colinergice, 539
„fiziologice" ale nou născutului, 104
„nefrotice", 406
oculogire, 539, 544
Cromoglicat de sodiu, 172, 234, 237
Cromozom Philadelphia, 459
Crup, 186, 188
difteric, 180
rujeolic, 180
spasmodic recurent, 182
viral, 179, 181
Cryptosporidium, 349
D-Penicilamina, 539
Daltonism, 79
Danazol, 422, 445
Dantrolene, 545
Debitele ventilatorii, 168
Debitul
cardiac, 250
expirator maxim instantaneu de vârf (PEFR), 169, 232
expirator maxim instantaneu la 25% CV (MEF_{25}), 169
expirator maxim instantaneu la 50% CV (MEF_{50}), 169
Debridat, 343

Decanoatul de nandrolon, 422
Defect septal atrial (DSA), 183, 252, 262, 271, 272, 283, 296
DSA tip ostium primum, 252, 256
DSA tip ostium secundum, 252
Defectul septal atrio-ventricular, 255
Defect septal ventricular (DSV), 183, 208, 253, 311
DSV nerestrictiv, 254
DSV restrictiv, 254
Deficit
de α1 antitripsină, 78, 192
de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), 79, 155, 209, 428, 553, 554
de 21-hidroxilază, 66, 78, 319, 339
motor, 520, 522
Degete
hipocratice, 265, 269
în supozitor, 487
Dependenţă de drog, 562
Dermatophagoides pteronissimus, 233
Dermatomiozita juvenilă (DMJ), 496
Descuamare fiziologică, 104
Desferioxamina B, 422, 428, 539, 550
Deshidratare
hipertonă, 360, 545
hipotonă, 361
izotonă, 360
Desmopresina, 454
Detresă respiratorie, 258, 312, 319
Dexametazona, 124, 133, 178, 234, 323, 443, 446, 518, 529
Dextran, 543
Dextrinmaltoză, 34
Dextropoziţia aortei, 264, 265
Dextrostix, 533
Diabet
insipid nefrogen, 79, 319, 456
zaharat, 240, 319, 384
zaharat de tip I, 479
Dializă
extrarenală, 276, 403, 538
lipidică, 538
peritoneală, 538
Diaree
acută, 348
acută severă, 358
cronică, 370
cu *E. coli enterotoxigen*, 352
cu germeni enteroinvazivi, 352
cu rotavirus, 352
osmotică, 34, 546
Diazepam, 126, 181, 404, 515, 520, 543, 564
Diazoxid, 329, 403
Diclofenac, 491
Dieta
controlată, 94
elementală, 42
de tranziţie, 354
Dietilcarbamazina, 380
Difenhidramină, 539, 544
Digitoxină, 547
Digoxin, 209, 274, 286, 295, 310, 314, 316, 402, 547
Diskinezii orofaciale, 273
Displazia
aritmogenă a ventriculului drept, 310
bronhopulmonară, 118, 130, 192
Distonie extrapiramidală, 539, 544
Distrofia
laptelui de vacă, 86
musculară Becker, 79
musculară X linkată Duchènne, 79, 306, 312
Diureza
apoasă, 537
forţată, 548
osmotică, 537
osmotică alcalină, 546
osmotic-ionică, 537
osmotică neutră, 549
Diverticulul Meckel, 102, 344
Dobutamina, 274, 307, 317
Dopamina, 274, 317, 322
Doxepin, 541
Doxorubicină, 311, 472
Drenaj
pericardic, 289
pleural, 217, 218
pleural continuu, 208
Drepanocitoza, 346
Dry arthritis, 489
Duphalac, 343
Duplicaţia intestinală, 337
Escherichia coli
enterohemoragic, 349
în infecţiile tractului urinar, 408, 413, 415
Ecocardiografia, 248, 255, 262, 266, 269, 276, 280, 304, 314
2 D, 253, 256, 260, 264
bidimensională, 248
Doppler, 248, 249, 253, 255
fetală, 249
transesofagiană, 249
unidimensională, 248
Ecografia
abdominală, 334
transfontanelară, 120, 273, 503
Ecuaţia simplificată Bernoulli, 249
Edem
cerebral, 214
hipoproteice, 24, 404, 406
laringian alergic, 181
papilar, 528
periferice, 313, 398, 400, 404, 405
periorbital, 483
pulmonar acut, 273, 306, 399, 400, 401, 402, 538, 550, 553
Quincke, 181
subglotic, 179
Electrocardiografia, 248
Electroencefalografia, 503, 519
Electromiograma, 497
Embriotoxon, 156
Emetina, 534
Emfizem
compensator, 204
gigant congenital, 216

Emfizem
interstiţial, 222
mediastinal, 214
subcutanat, 214, 218
Empiem, 185, 208, 216, 217
pleural, 209
subdural, 138
Encefalita herpetică neonatală, 125
Encefalomalacia chistică, 121
Encefalopatia
acută saturnină, 559
anoxică, 564
hiperbilirubinemică, 110, 521
hipertensivă, 398, 400, 401, 404
perinatală, 125
toxică, 556
Endocardita
bacteriană, 250, 255, 259, 263, 265, 266, 273, 276, 312
Löffler, 309
nozocomială, 278
verucoasă Libmann-Sachs, 482
Endonuclează de restricţie, 136
Endoscopia gastroduodenală, 333, 347
Engerix B, 55
Enterobacteriaceae, 134
Enterobius vermicularis, 377
Enterocolita
acută, 319
ulceronecrotică (EUN), 115, 258, 273, 276, 332
Enteropatia
exudativă, 376
la gluten, 335
Enterosepsis, 319, 362
Enterovirusuri, 288
Enzima de conversie a angiotensinei, 312
Epanşament
pericardic, 288, 289, 474
pleural, 133, 202, 267, 273, 275, 314, 460
Epicantus, 71
Epiglotita acută 177, 181
Epilepsia, 503, 506
abdominală, 346
cu crize mioclonice-astatice, 510
cu crize tonico-clonice, 509
fotosensibilă, 511
idiopatică, 509
de lob
frontal, 510
occipital, 510
parietal, 510
temporal, 510
mioclonică, 507
simptomatică, 511
Epispadias, 65
Epistaxis, 63, 440, 448, 453
„Eritem în fluture", 482
Eritem
marginat (Leiner), 475
nodos, 375, 482
polimorf, 298, 300, 482
violaceu, 497
Eritroblastoza fetală, 151
Eritrodermie neonatală, 104
Eritromicină, 284, 402, 478
Esofagita
peptică, 340
postcaustică, 47
de reflux, 332
Esofagograma, 497
Esthesioneuroblastoma bulbului olfactiv, 471
Etanercept, 492
Etanol, intoxicaţia cu, 552
Ethamsylat, 124
Ethosuccimid, 516
Etilenglicol, intoxicaţia cu, 539, 552
Etmoidita acută, 174
Etopozid, 464
Exantem
morbiliform, 298, 413
veziculos, 196
Explorarea
funcţională pulmonară, 166
radioizotopică, 250
ventilaţiei pulmonare, 167
Exsanguinotransfuzie, 61, 153, 539
Exsicoza
cu pierdere de sare, 360
simplă, 360
„Extasy", 565
Extrasistolele
atriale (ESA), 292
nodale (joncţionale), 293
ventriculare (ESV), 293
Facies
adenoidian, 174
„elfin", 261
gargoilic, 64
voltairian, 90
vultos, 542
Facomatoze, 125, 507
Factor
VIII, 447, 450
XIII, 398, 438
IX, 453
de clarificare a plasmei, 405
Hageman, 398
LE, 480
de necroză tumorală (TNF), 301, 313
reumatoid, 281, 486, 490
de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară, 170
von Willebrand (FvW), 453, 454
Faringita
acută, 172
streptococică, 173
virală, 173
Favismul, 429
FEF (*Forced Expiratory Flow*), 242
Felbamat, 516
Fenilalanina, 24
Fenilcetonuria, 78
Fenitoina, 121, 514, 542
Fenobarbital, 120, 181, 478, 515, 542

Fenomen
LE, 480
lupic la nou născut, 483
Raynaud, 482
de „sludge", 319
Fenotiazine, 533, 544
Fentanil, 566
Feocromocitom, 311, 327, 328
Fer-sol, 103
Ferglurom, 103
Feritina, 26, 29
Ferro Gradumet, 103
Ferronat, 102
Ferrum Haussman, 102
Fibrilaţia atrială (FA), 296, 305
Fibroelastoza endocardică, 260, 296, 309, 311
Fibrotorax, 215
Fibroza
chistică, 61, 192, 240, 241, 243, 244, 335, 374, 380
endomiocardică, 309
interstiţială pulmonară, 482
Fistulă
anală, 376
arteriovenoasă, 397
bronhopleurală, 208, 211, 218
esotraheală, 110, 184
pleuro-bronşică, 212
Fitomenadiona, 28, 546
Fizostigmina, 539, 541
Flash-back-uri, 567
Flash-uri, 508
Flecainida, 298
Flucloxacilină, 285
Flumazenil (Anexate), 539, 544
Fluorochinolone, 220
Flutter-ul
atrial (FlA), 296
ventricular, 296
Focarul de auscultaţie a
aortei, 247
mitralei, 247
pulmonarei, 247
Fomepizol, 539, 552
Fontograma, 123
Foramen ovale, 127, 252
Formula Gorlin, 259
Formule
adaptate, 34
de continuare, 35
elementale, 35
hiperenergetice, 35
hipoalergenice, 34
hipocalorice, 35
din soia, 38
speciale, 35
de start, 34
Frecătură
pericardică, 208, 289, 474
pleurală, 206
Frunte „olimpiană", 97
Furazolidon, 379
Furosemid, 123, 132, 209, 317, 329, 402, 406, 538, 548
Gabapentin, 516
Gamaglobuline pentru administrare i.v., 288, 322, 364
Ganciclovir, 142
Gastroenterită acută, 318, 409
gravă, 358
„Gât proconsular", 466
Genetică medicală, 68
Genomul Uman, 68
Gentamicina, 282, 284, 414, 415
GESOL, 354
Giardia lamblia, 343, 349, 368, 378
Giardiaza, 378
Glicozizii digitalici, 316
Glob vezical, 548
Glomerulonefrita, 173
membranoasă, 407
membranoproliferativă, 327, 401, 408, 497
poststreptococică, 311, 327, 395, 397, 398
rapid progresivă 397, 401
Glomerulopatia diabetică, 397
Glomeruloscleroză focală segmentală, 327
Glubifer, 102
Glucagon, 14, 539
Grand mal, 509
Granulele Birbeck, 454
„Grăsimea brună", 106
Grupul TORCH, 503
Gyromitra, 560
Gyromitrina, 560
Haşiş, 568
Haemophilus influenzae, 134, 172, 174, 175, 176, 178, 180, 200, 208, 216, 289
Halena
alcoolică, 551, 533
de migdale, 533
de usturoi, 533, 556
Haloperidol, 567
Hb Gower, 424
HbF, 424
Helicobacter pylori (HP), 347
Helthion, 554
Hematemeza, 341, 449
Hematom
perirenal, 397
de psoas, 396
retroplacentar, 158
subdural, 124
Hematuria, 280, 398, 401, 411, 418, 434, 449, 454, 494, 553
Hemiplegia, 400, 520
infantilă, 108
spastică, 107
Hemisuccinat de hidrocortizon, 193, 209, 322, 323, 543
Hemocromatoza, 309, 426
Hemodializa, 278, 538
Hemofilia A, 79, 446
Hemofilia B, 79, 452
Hemofilia C, 78
Hemoglobinoze, 424
Hemoglobinuria, 433, 553, 561
de marş, 433

Hemoglobinuria
paroxistică la rece, 433
paroxistică nocturnă (HPN), 434
Hemoptizia, 242, 377
Hemoragia
cerebrală, 122, 263
digestivă superioară, 333
meningo-cerebrală (HMC), 121
periventriculară, 122
Hemosiderinuria, 435
Hemosideroza pulmonară, 102, 311
Hemostaza
primară, 437
secundară, 437
Hepatită
autoimună, 387
cronică, 375
cronică cu VHB, 388
cronică cu VHC, 389
cronică cu VHD, 389
de interfaţă, 389
lupică, 483
neonatală, 156
Hepatosplenomegalia, 281, 455, 487
Hermafroditismul adevărat, 70
Hernia
ombilicală, 64
strangulată, 343
Heroina, 566
Hiatus leucemic, 460
Hidralazina, 329, 404, 480
Hidranencefalia, 521
Hidrazidă (HIN), 549
Hidrocefalia
congenitală, 526
posthemoragică, 122
X-linkată, 79
Hidroclorotiazidă, 329
Hidronefroză, 396, 411, 417
Hidrops fetal, 152, 300, 312
Hiperaldosteronism primar, 327
Hiperbetalipoproteinemia, 404
Hipercalcemia, 223
Hipercolesterolemia, 404, 405
Hipercoagulabilitate, la nou născut, 161
Hipereozinofilie, 196, 226
Hipergamaglobulinemie, 279
Hiperglicemie, 549
neonatală, 164
Hiperkaliemia, 399, 400, 402, 403, 546
Hiperkinezie, 516
Hiperlipemia, 404
idiopatică familială tip I, 346
Hipernatremie, 26
Hiperpigmentare, 62
Hiperplachetoză, 436
Hiperplazia eritroidă medulară, 105
Hiperplazia gingivală, 460
Hiperproteinurie, 281
Hiperreactivitatea bronşică, 171, 225, 229, 234
Hipersensibilitatea la laptele de vacă, 174
Hipersplenismul, 435
Hipertensiune
arterială, 323-330, 398, 400, 413, 416, 418, 494
de cauză endocrină, 328
de efort, 263
esenţială, 327
intracraniană, 122, 524, 526
pulmonară, 253, 255, 258, 399
portală, 341, 436
Hipertermie malignă, 545, 564
Hipertrofia
adenoidiană cronică, 173
renală, 460
ventriculară dreaptă, 248, 265, 272
ventriculară stângă, 306
Hipervitaminoza A, 339
Hipervitaminoza D, 101
Hipoacuzia, 63, 174
Hipocalcemia neonatală, 164
Hipogalactia, 86
Hipogamaglobulinemie congenitală, 221
Hipoglicemia, 346, 533, 546
neonatală, 163
Hipoinsulinism, 87
Hipomagneziemia, 26
Hipoplazia arterei pulmonare, 248
Hipopotasemia, 546
Hipoproteinemia, 404, 406
Hipospadias, 65
Hipotensiune arterială, 289
Hipotermia, 320
Hipotrofia musculară, 426
Hipovascularizaţia pulmonară, 248
Hipoventilaţia, 533
Hipovitaminoza K neonatală, 160
Hipsaritmia, 513
Histamina, 226, 227, 231, 398
Histiocitoza X, 223, 455
Holoprozencefalie, 109
HRA: *heart reactive antibodies*, 473
Hymenolepis nana, 378
Ibuprofen, 245, 491
Icter, 209, 300, 409, 546
colestatic, 383
colestatic precoce, 240
fiziologic al nou născutului, 104, 149
hemolitic neonatal, 151
neonatal, 149
neonatal cu bilirubină indirectă, 149
nou născuţilor alimentaţi cu lapte de femeie, 151
nuclear, 115, 152
Ihtioză, 79
Ileus
mecanic, 65
meconial, 240, 337, 381
paralitic, 212, 336, 409
Imipramină, 541
Impedanţa cerebrală transcefalică, 122
Imunodeficienţă umorală primitivă (boala Brutton), 57
Imunoglobuline pentru administrare i.v. (IGIV), 141, 302, 443, 485

Imunoterapie generală, 468
Incontinentia pigmenti, 79
Indice
leucocitar, 136
nutriţional, 15, 88
ponderal, 15, 88
de selectivitate, 405
statural, 15, 88
Indometacin, 258
Inelul Waldeyer, 173, 470
Infarct cerebral, 274
Infecţia
bacteriană perinatală, 133
cutanate ale nou născutului, 139
cu Helicobacter pylori la copil, 347
HIV, 52, 143, 311
cu Shigella, 519
tractului urinar, 408
urinară, 176, 211, 416
înaltă, 409
joasă, 409
neonatală, 139
persistentă, 412
recurentă, 408
virală perinatală, 142
cu virus herpetic, 144
cu virusurile hepatitice, 144
Infliximab, 492
Inhibitori
ai enzimei de conversie, 315, 329, 330, 403
de fosfodiesterază, 274, 317
Insuficienţa
aortică, 474
cardiacă, 310-318
congestivă, 207
hipodiastolică, 288, 294, 311
hepatică acută, 549
mitrală, 270, 316
pancreatică exocrină, 240, 368
placentară, 114
renală, 396, 397, 416, 418, 546
acută, 273, 276, 398, 400, 429, 494, 538
cronică, 181, 339, 408
respiratorie, 177, 196, 204, 213, 216, 222, 267
acută, 181, 542
ventriculară stângă, 258, 270, 399, 478
Interferon
γ (IFN-γ), 301
α 2b, 446
α, 392
Întoarcerea venoasă anormală, 248
Intoleranţa
congenitală la gluten, 339
la fructoză, 339
la proteinele laptelui de vacă, 364
secundară la lactoză, 365
Intoxicaţia cu
alcool
etilic, 551
metilic, 551
apă, 518, 535
atropină, 548
barbiturice, 542
benzodiazepine, 544
ciuperci necomestibile, 559
Clorpromazină, 544
cocaină, 563
DDT, 558
derivaţi de petrol, 552
digitală, 295, 547
digoxin, 293
etilenglicol, 552
fenotiazine, 544
fier, 549
izoniazidă (HIN), 549
LSD, 567
monoxid de carbon, 319, 550
opiacee, 566
paracetamol, 546
pesticide, 555
plumb, 346, 559
Romergan, 544
salicilaţi, 546
substanţe corozive, 554
teofilină, 236
vitamina D, 339
Intoxicaţii
accidentale, 531
acute ale copilului, 530
prin ingestie, 533
prin inhalare, 537
plurimedicamentoase, 531
Invaginaţia
ileo-cecală, 469, 494
intestinală, 343, 384, 494
Izoimunizare, 60, 115
ABO, 154
Rh, 60, 151
Izoproterenol, 317, 322
Joncţiunea
pieloureterală, 417
uretero-vezicală, 415
Ketamina, 568
Klebsiella pnemnoniae, 186, 207, 216, 409, 412, 414, 415
Kwashiorkor, 24, 85
Kwashiorkor marasmic, 86
Labetalol, 329, 564
Lactaza, 24, 365
Lactobacilul bifidus, 25, 355
Lactoferina, 24, 27, 29, 31
Lactogeneza, 32
Lactoza, 24, 365
Lactuloza, 42, 343
Lamivudina, 393
Lamotrigin, 516
Lanugo, 104
Laringita
acută catarală, 179
acută subglotică, 179
spasmodică, 182
supraglotică, 300
Laringoscopia, 178

Laringotraheită, 183, 188
bacteriană (Chevalier-Jackson), 180
Laringotraheobronşita acută, 179
Larva
migrans cutanată, 380
visceralis, 379
Legea
alternanţei, 13
antagonismului morfologic şi ponderal, 13
creşterii inegale, 13
proporţiilor, 13
Legile
creşterii, 13, 13-19
lui Mendel, 78
Legionella pneumophila, 186, 208
Leucemia
acută, 458
acută limfoblastică (LAL), 458, 459
acută mieloblastică (LAM), 463
limfoblastică cu celule T, 470
cu megacarioblaşti, 464
mieloidă cronică, 459
Leucemide, 460
Leucomalacie periventriculară, 116
Levodopa, 545
Levomepromazină, 544
Levotetramisol, 378
Lidocaina, 293
Ligamentum arteriosus, 184, 257
Limfoame, 465
„epidemice", 468
non-hodgkiniene (LNH), 345, 468
Limfom
Burkitt, 468
citemizat, 470
cu celule mari, 470
cu celule nediferenţiate, 469
Hodgkin, 404, 465
limfoblastic cu limfocite T, 469
Lincomicină, 220
Listeria monocytogenes, 134
Litiaza
biliară, 345
urinară, 419
Loperamid, 355, 566
Lorazepam, 543
Low output syndrome, 273, 311
LSD (dietilamina acidului lisergic), 567
Lupus
eritematos sistemic, 62, 159, 327, 400, 404, 479, 480
discoid, 482
Luxaţie congenitală de şold, 82
Macroglosia, 110, 174
Macrolide, 220
„Mâini de spălătoreasă", 119
Malabsorbţia
intestinală, 372
lipidelor, 369
de proteine, 369
vitaminei D, 371
Malformaţia Arnold-Chiari, 110, 526
Malformaţia Pierre Robin, 174
Malformaţii
ale aparatului reno-urinar, 410, 412
ale căilor aeriene inferioare, 183
cardio-vasculare, 183
cerebrale, 125
congenitale, 413
renale obstructive, 395, 413
Malnutriţia, 24, 52, 193, 221, 364
cronică, 240, 374
în fibroza chistică, 384
proteică, 86
protein-calorică, 86
Malrotaţia de intestin, 337
MALT lymphoma, 347
Manevra Ortolani, 66
Manevre de stimulare vagală, 295
Manitol, 403, 406, 529, 537
Marasm, 85
Marijuana, 568
Mătănii costale, 97
MCT (*medium chain triglycerides*), 276, 357
Mebendazol, 377
Medicaţia
antiaritmică, 287
antiastmatică, 234
antiepileptică, 514
bronhodilatatoare, 226
Medicamente
antiaritmice, 293
β-adrenergice, 171
β2 agoniste, 230
β blocante, 274
bronhodilatatoare, 235
Medulograma, 102, 441
MEF50, 171
Megacolon, 337
congenital aganglionar, 345
toxic, 374
MELAS, 81, 507
Melena, 343, 449
neonatorum, 160
spuria, 160
Meningită
aseptică, 300
bacteriană, 519
la nou născut, 138
meningococică, 59
pneumococică, 206, 207, 208, 210
purulentă, 176
stafilococică, 214
Meningoencefalita leucemică, 460
Meprobamat, 545
MERRF (epilepsia mioclonică cu *ragged-red fibers*), 507
Mescalină, 567
Metadonă, 566
Methamfetamina, 565
Methcathinone 565
Methemoglobinemia, 319, 554, 561
Metildopa, 404
Metilprednisolon, 484, 493, 499

Metilxantine, 171, 235, 237
Metotrexatul (MTX), 461, 493, 501
Metronidazol, 322, 356, 379
Miastenia gravis, 62, 109, 185, 523
Microsferocitoza ereditară Minkowski-Chauffard, 155, 423, 436
Midazolam, 543
Mieloencefalocel, 83
Mielomeningocel, 61
Milupan, 42
Miocardita, 189, 196, 285, 293, 307, 474
  acută, 284-188
  acută focală, 300
  cu CMV, 286
  interstiţială, 311
Mioclonii benigne, 125
Miofilin, 235, 238
Mioglobină, 27
Mioglobinurie, 549
Miotonie, 185
Miringotomie, 176
Moarte subită, 268, 303
Monobactami, 220
Monometilhidrazina, 560
Mononucleoza infecţioasă, 173, 397
Monoxid de carbon (CO), intoxicaţia cu, 539, 550
Moraxella (Branhamella) catharalis, 175
Morfee, 499
Morfina, 266, 565
Mozaicism cromozomial, 71
MRSA (*methiciline-resistant Stafiloccocus aureus*), 141
MSAS (*myositis-specific autoantibodies*), 496
Mucopolizaharidoze, 61, 64, 78
Muscarina, 560
Muscimol, 560
Mycobacterium tuberculosis, 208
Mycoplasma hominis, 432
Mycoplasma pneumoniae, 183, 186, 189, 190, 194, 195
N-acetilcisteina 382, 539, 547
Naftalina, 553
Naloxonă clorhidrat, 113, 566
Nanism, 14, 370
Naproxen, 491
Necesarul
  de apă, 23
  de calorii, 23
  de electroliţi şi oligoelemente, 26
  de hidraţi de carbon, 24
  de lipide, 25
  de proteine, 24
  de vitamine, 27
Necroza
  hepatică confluentă, 389
  tubulară acută, 120, 273
Nedocromil sodic, 235
Nefropatia
  cu IgA, 327
  membranoasă, 327, 404
  de reflux, 327, 416, 417
  urică, 470
Neomicină, 366
Neuroblastom (NB), 470-472
Neurofibromatoză Recklinghausen, 63, 72, 304
Niclosamid, 378
Nifedipina, 330, 404
Nistagmus, 63, 108, 522
  optokinetic, 109
  vertical, 124
Nitrazepam, 543
Nitrofurantoin, 414, 415
Nitroprusiat de sodiu, 329, 403
Nodulii subcutanaţi (Meynet), 475
Nodulul Ashoff, 474
Nutramigen, 357
Obidoxima, 557
Obstrucţie laringiană, 177
Oftalmia gonococică, 140
Oligohidramnios, 61, 115
Oliguria, 321, 362, 398, 399, 552
Omeprazol, 338, 348
Opiacee, 565
Opiu, 565
Opsoclonii, 109
Orellanina, 560
Organofosforate, pesticide, 539
Originea anormală a arterelor coronare, 270
Osmoreglarea, 360
Osteita necrozantă, 176
Osteocondrita luetică, 145, 408
Osteogenesis imperfecta, 98
Osteomielita, 211, 214
Osteopenia, 26
Osteopetroza, 78
Osteoporoza juxtaarticulară, 490
Otita
  acută, 175
  cronică, 175
  medie, 172, 175
  purulentă cronică, 175
  recurentă, 174
  supurată, 173
  supurată la nou născut, 139
Otoantrita, 175
Otomastoidita, 175, 176
  cronică, 455
Oxacilină, 219, 282, 415
Oxazepam, 543
Oxicodonă, 565
Oxidul
  nitric (NO), 132, 320
    în aerul expirat, 233
Oxigenare extracorporeală prin membrană (ECMO), 327
Oxigenoterapia, 178, 193, 209, 216, 225, 321, 540
  hiperbară, 550
Oxiuriaza, 377
Pahipleurită, 215, 218
Palmar gasp reflex, 108
Pamoat de pyrantel, 377
Panencefalită sclerozantă subacută, 55
Paracetamol, 539
Paralizie
  cerebrală, 342, 520

Paralizie
nervului facial, 176
de plex brahial, 61
Todd, 508
a vălului palatin, 185
Paramixovirusurile, 309
Parazitoze intestinale, 345, 376
Pata mongoliană, 104
PCR (polymerase chain reaction), 68, 185, 201, 286
Pectus excavatum, 72, 183
Pedegree, 69
PEF, 229, 232, 236, 237
Pemfigus-ul palmo-plantar, 408
Penicilamină, 492, 500
Penicilina, 209, 282, 322, 401, 404, 477
Penicilina G, 219
Pentamidina, 223, 225
Pentazocină, 566
Pentobarbital, 542
Pentotal, 542
Peptidul natriuretic atrial, 313
Perforaţia
esofagiană, 554
intestinală, 362
Pericardită, 189, 216, 225, 280, 288, 300, 482
acută benignă, 289
constrictivă, 309, 317
constrictivă cronică, 289
lichidiană, 289
pneumococică, 203, 208
purulentă, 208
reumatismală, 289
tuberculoasă, 289, 311
uremică, 289
uscată, 289
septică, 289
din SIDA, 290
din sindromul postpericardotomie, 289
Perimetrul
braţ mediu, 88
cranian, 15, 88
toracic, 17
Perioade Luciani-Wenkebach, 297
Peritonita
meconială, 382
pneumococică, 203, 208
Persistenţa canalului arterial (PCA), 183, 257, 259, 262, 267, 276
Pertussis-like syndrome, 188
Pesticide
organoclorurate, 558
organofosforate, 555
Pete
acromice, 62, 75
Brushfield, 71
hiperpigmentate „café-au-lait", 422
Petit mal, 509, 510
Phalotoxina, 560
Phenciclidina, 567
Phenistix, 533
Picături Pflügge, 185
Pielonefrită
acută, 409, 411
cronică, 409, 412, 413
Pioderma gangrenosum, 375
Piopneumotorax, 211, 212, 213, 214, 216, 218
Piperazina, 378
Piridoxina, 28, 549, 552
Piroxicam, 491
Plagicefalie, 97
„Plămânul de şoc", 319
Plantar gasp reflex, 108
Plasmafereza, 443, 538
Pleurezia, 207, 482
masivă, 213
parapneumonică, 204
pneumococică, 203, 208
purulentă, 211
Pliul cutanat tricipital, 88
Pneumatocele, 201, 208, 211, 214, 216
Pneumocystis carinii, 186, 462, 465
Pneumococ, 172, 174, 177, 185
Pneumomediastin, 133, 214, 222, 230, 319
Pneumonia
abcedată primitivă, 213
de aspiraţie, 536
bacteriană secundară, 181
cazeoasă, 216
„chimică", 133
cu Chlamydia trachomatis, 195, 198
cu CMV, 196, 198
Hecht, 197
interstiţială, 214
interstiţială limfocitară, 223
cu Mycoplasma pneumoniae, 196, 198
pneumococică, 200, 202, 210, 216
cu Pneumocystis carinii, 220
stafilococică, 200, 207, 210
Pneumonii
cu agenţi oportunişti, 220
atipice (virale), 190
bacteriene, 199
interstiţiale, 194
nebacteriene, 194
virale, 186
Pneumoperitoneu, 65, 147
Pneumotorax, 61, 212, 214, 222, 230, 319
spontan, 75
cu supapă, 212
Poliarterită nodoasă infantilă, 301
Policitemia, 158
Poliglobulia, 265
Polihidramnios, 61, 115
Porencefalia, 504, 521
Post pump syndrome, 273, 274
Potenţiale evocate, 63, 122, 505
Pralidoxima, 557
Preeclampsie, 115
Precordium hiperdinamic, 258
Prednison, 221, 234, 236, 245, 275, 287, 406, 408, 451, 458, 492, 496, 498, 501
Prevenţia primară, 52

Prevenţia
secundară, 52
terţiară, 52
Privirea „în apus de soare", 527
Proba
Addis, 395
Romberg, 66
Probele funcţionale respiratorii în astm, 230
Procainamida, 480
Produşii de degradare a fibrinei (PDF), 438
Profilaxia
endocarditei bacteriene, 283
rahitismului, 61, 100
Progestemil, 357
Prolaps
rectal 240, 384
de valvă mitrală, 278, 283, 293, 295
Prometazină, 544
Propanolol, 266, 291, 293, 295, 305, 329, 403, 549
Proptozis, 471
Prostigmină (Miostin), 109, 549
Proteina C activată, 137
Proteina C reactivă, 180, 188, 197, 201, 206, 215, 281, 300, 301, 321, 363, 375, 399, 411, 476, 490
Proteina reglatoare autoimună, 479
Proteinuria, 398, 401, 404, 405, 410, 416
Proteus mirabilis, 175, 409, 413
Prune belly syndrome, 64
Pseudochistul de pancreas, 345
Pseudocolinesterază, 557
Pseudohermafroditism, 66
Pseudomonas aeruginosa, 216, 240, 241, 243, 282, 413, 414
Pseudoparalizia Parrot, 107
Pseudotruncus arteriosus, 269
Pterigium coli, 72
PTI cronică, 441
PTI cronice refractare, 445
Pulmon rahitic, 98
Puls paradoxal, 228, 230, 289
Puncţia
biopsie renală (PBR), 396, 397
lombară, 519
pericardică, 289
suprapubiană, 410
transtoracică, 223
Purpura
anafilactică, 493
fulminans, 161, 320
plachetară, 438
Schönlein-Henoch, 327, 400, 493
trombocitopenică imunologică (PTI), 436, 438, 439
RAA, 401
Rahitism, 28, 181
carenţial (comun), 94
florid, 97
hipofosfatemic familial, 79
Raluri
alveolare, 204
bronşice, 195
crepitante, 206, 207, 213, 313
Raportul Ca/P, 30
Raportul
lecitină/sfingomielină, 130
VEMS/CV, 231
Rash, 189, 195, 196, 298, 482
cutanat, 402
discoid, 484
heliotrop, 497
malar, 484
reumatoid, 487
RAST (radio-allergo-sorbent-test), 233, 366, 367
Raw, indice, 231, 232
Reacţia
mieloperoxidazică, 459
negru Sudan, 463
paradoxală alimentară, 91
paradoxală la foame, 91
PAS, 459
Waaler-Rose, 483, 490
Reacţii vaccinale, 53
Rectocolita ulcerohemoragică, 344
Rectosigmoidoscopia, 375
Reculul elastic pulmonar, 168
Reflexe
alimentare, 108
auditive, 108
optice, 108
osteotendinoase, 66, 107, 524
vestibulare, 108
Reflexul
de apucare palmară, 108
de apucare plantară, 108
Babinski, 522, 550
de clipire, 108
cohleo-palpebral, 108
de fixare pentru supt, 109
fotomotor pupilar, 63, 106
Landau, 108
Moro, 107
de orientare, 108
de păşire, 108
de sprijin, 108
de sucţiune, 108
tonic al cefei, 107
tonic optic, 108
Reflux
gastro-esofagian (RGE), 184, 240, 331, 337, 367, 384, 407
hepato-jugular, 65
intrarenal, 412
vezico-ureteral, 409, 410, 412, 415, 417
Regurgitaţia
mitrală, 270, 283, 304
pulmonară, 267
tricuspidiană, 268
Rejet
de grefă de cord, 277
de grefă renală, 397
Respiraţia
orală, 173
de tip Cheyne-Stokes, 542
stertoroasă, 544
Retardul mental X-linkat, 79

Retenţia
acută de urină, 541, 548
azotată, 395, 399, 400, 411, 495, 561
hidrosalină, 403
de sodiu, 398
Retinita pigmentară, 78, 79
Retinoblastomul, 109
Retinopatia prin prematuritate (ROP), 118
Reumatism articular acut (RAA) 274, 291, 312, 397, 473
Rezerpina, 403
Rezistenţa
globulară osmotică, 423
la flux în căile aeriene (Raw), 168
Ribavirin, 194, 198
Rifampicina, 217, 282
Rinită alergică, 172, 228
Rinofaringita acută, 172
Rotavirusul, 349, 350
Rubeola congenitală, 142
Rujeola, 172, 212, 301
Ruptură de aortă, 263
Ruptura prematură a membranelor, 115
RVU (refluxul vezico-ureteral)
primitiv, 416
secundar, 416
Salicilemia, 478, 546
Salmonella
netiphyca, 349
tiphyca, 353
SAM – *systolic anterior motion*, 304
Săruri de aur, 408, 492, 493
Scala Glasgow, 66
Scarlatina, 397, 477
Schema MOPP, 467
Schizofrenia, 62, 82
Scintigrafia
cerebrală, 505
miocardică, 250
pulmonară, 242, 250
renală, 396, 416
renală cu DMSA, 412
Sclerodactilie, 499
Sclerodermia, 499-502
Scleroza multiplă, 479
Scleroza tuberoasă, 72, 304, 503
Scor
Apgar, 61, 111
Brasenfeld, 245
Downes, 129
Katz, 246
NYU-PHFI, 314
radiologic în pneumonii, 201
Romhilt-Estes ≥ 4, 305
Schwachman, 245
Scotch test, 377
SDR (sindromul de detresă respiratorie), 312
al prematurului, 127-132
Secobarbital, 542
Semnul
de atropinizare, 556
Babinski, 542
„bulgărelui de gheaţă", 65
Gottron 497
Gowers 78
Küssmaul, 309
Sensibilitatea
facială, 106
la post, 91
Sepis-ul
neonatal, 134, 312, 319
cu debut precoce, 135
cu debut tardiv, 135
Serratia marcences, 279
Sevraj, 562
Sfatul genetic, 82
Sferocitoza ereditară, 74, 155
Shigella, 349
Siclemia, 425
SIDA, 221, 278, 288
Sifilisul congenital, 144, 408
Silimarină, 561
Sindrom Horner, 471
Sincopa, 259, 264, 292, 303
Sindroame
anemice, 420
extrapiramidale, 522
de malabsorbţie, 368
talasemice, 424
Sindromul
Alagille (displazia arteriohepatică), 156
Alport, 401
antifosfolipidic, 483
atropinic, 562
Bernard-Soulier, 439
celiac, 370
cerebelos, 520
colinergic, 560, 561
de „copil neglijat", 530
de cord stâng hipoplazic, 311
Crigler-Najjar, 78, 154
cromozomului X fragil, 79, 506
Dandy-Walker, 526
de demielinizare, 479
de detresă respiratorie a prematurului, 127-132
Down, 63, 70, 251, 256, 257, 264, 523
Dressler, 289
Eagle-Barret, 65
Ehlers-Danlos, 74, 78
Ellis van Creveld, 252
febril prelungit, 486
de feminizare testiculară, 79
Gardner, 344
Gilbert, 155
Goodpasture, 397
Gregg, 142, 252
Guillain-Barré, 185, 479, 557
gyromitrian, 561
hemolitic uremic (SHU), 327, 429
hepatorenal, 561
hipersplenic, 435
hipoton, 522
Horner, 109

Hunter, 79
Hurler, 64, 78
ictero-anemic neonatal, 158
infiltrativ cu blaşti în organe, 460
Kasabach-Merritt, 159
Landau-Klefner, 510
Lennox-Gastaut, 510
Leopard, 74
Letterer-Siwe, 455
Lish-Nyhan, 79
Löffler, 377
larva migrans, 379
lupus-like, 479, 480, 516
Mallory-Weiss, 340
Marfan, 74, 251, 278, 314
McLeod, 185
Mikity Wilson, 130
Moebius, 110
muco-cutanat, 467
muscarinic, 556
„nefrită-nefroză", 399
nefritic, 281, 406, 483, 494
nefrotic (SN), 203, 210, 327, 399, 404, 483, 496
  congenital, 407
  corticorezistent, 397
  cu leziuni minime, 404
  primar, 404
  pur, 405
  secundar, 404
nicotinic, 556
Noonan, 251, 263, 264
de obstrucţie intestinală distală, 384
oculo-cerebro-renal (Löwe), 79, 523
opsoclonii-mioclonii, 471
orellanian, 561
Peutz-Jägers, 74, 344
phalloidian, 561
Pick, 289
pierderii de sare, 66
Pierre-Robin, 110
piramidal, 110
postcoartectomie, 263, 276
de postmaturitate, 119
post-pericardotomie, 273, 274
Prader Willi, 523
de preexcitaţie, 268, 294
pseudoceliac, 379
de Q-T prelungit, 74, 291
Raynaud, 499
resinoidian, 562
Reye, 172
Reye-like, 383
Roviralta, 338
rubeolei congenitale, 252
scimitar, 271
de sevraj, 562
  la opiacee, 567
Shone, 260, 263
Sotos, 119
Stevens Johnson, 301, 514
Sturge-Weber, 72
Turner, 72, 251, 261
Zollinger-Ellison, 341
Waterhouse-Friederichsen, 320
Werdnig-Hoffman, 66
West, 510, 511
Wiedemann-Beckwith, 119
Williams, 260
Wiskott-Aldrich, 79, 159
Wolf-Parkinson-White, 294
WPW, 296
Sinuzita, 172, 173, 174
  acută bacteriană, 174
Soluţia THAM (trisaminometan), 132
Spacer, 235, 239
Spasme infantile, 508, 511
Spina bifida, 83, 523
Spirografia, 231, 237
Spironolactonă, 317, 329, 406
Splenectomia, 210, 424, 436
Splenomegalia, 423, 435, 440, 442, 460
  din boli de colagen, 435
  în boli neoplazice, 435
  congestivă, 435
  hematologică, 435
  infecţioasă, 435
  din tezaurismoze, 435
Spondilita ankilopoietică, 485
Sprue celiac, 369
Squatting, 266
Stafiloccocus
  aureus, 134, 172, 174, 177, 180, 183, 186, 210, 282, 289
  epidermidis, 135, 210, 279, 282
Stafilococia pleuro-pulmonară, 62, 214, 215
Starea de rău astmatic (status astmaticus), 229, 231
Status epileptic, 508, 517
Steatoza hepatică, 88, 383
Stenoză
  aortică, 311, 319
    supravalvulară, 260
    valvulară, 259, 261
Stenoza
  arterei renale, 327
  hipertrofică de pilor, 65, 82, 332, 337, 549
  mitrală, 261, 274, 474
  pulmonară, 248, 254, 265
Streptococ
  β hemolitic tip B, 134
  grup A, 173, 175, 177, 397, 473
Streptococcus
  pneumoniae, 180, 186, 289
  viridans, 279, 281, 282
Stricnină, 535
Stricturi esofagiene, 554
Stridorul, 179, 181
  post-extubaţie, 273
Subsalicilatul de bismut, 355
Substanţa P, 226
Substanţe
  halucinogene şi disociative, 567
  psihoactive, 562
Suflu cardiac, 247

Suflu
holosistolic, 256
„în spiţă de roată", 64
sistolic, 254, 259, 264, 265
apical, 206, 260
de ejecţie, 259, 262, 269
sistolo-diastolic, 258
tubar, 204, 206, 207
tubopleuretic, 213
Sulfasalazina, 375, 492, 493
Superantigen streptococic, 473
Supradoză (overdose), de substanţe psihoactive, 562
Supradozaj digitalic, 547
Surfactant, 127, 225, 258
Şocul, 540
anafilactic, 322
disociativ, 323
hipovolemic, 318
infecţios, 208, 209
în pediatrie, 318
septic, 319
vaccinal, 53
Taenia
saginata, 378
solium, 378
Tahiaritmie
joncţională ectopică, 274
paroxistică
atrială, 294
supraventriculară blocată, 548
supraventriculară (TPSV), 294
ventriculară, 295
sinusală, 291, 306, 314, 474
supraventriculară, 268
ventriculară, 310
Talasemia, 61, 78, 295
Tamponada cardiacă, 319
Taurina, 24, 29, 43
Tehnica
Jatène, 268
Rashkind, 253
Rastelli, 270
Teicoplanina, 282
Teofilina, 125, 230, 235, 547
Teratom sacrococcigian, 61
Testul
Addis, 411
Apt, 160
bronhoconstrictor, 171
Coombs, 151
direct, 432
indirect, 432
la D-xiloză, 335, 369
Dacie, 424
dactiloscopic Webb-Geiger, 386
de efort (TE), 171, 260, 314
farmacodinamic, pentru hiperreactivitatea bronşică, 232
garoului, 437
generării de tromboplastină (TGT), 438
HAM, 435
Kleihauer-Betke, 158
meconial, 382
NBT, 363
de provocare cu metilcolină, 225
Rivalta, 215
de rotaţie, 108
Sabin-Feldman, 146
Stansfeld Webb, 411
sudorii, 157, 335, 386
la uree, 347
VDRL, 481
Teste
alergologice, 233
bronhodilatatoare, 171
cutanate intradermice, 233
funcţionale pulmonare, 166
de provocare nespecifică, 170, 231
treponemice, 145
Tetracicline, 220
Tetraetilul de plumb, 558
Tetralogia Fallot, 248, 252, 264, 270, 274, 283
Tiamina, 28, 551
Timpul
de cefalină-kaolin (PTTK), 438
de coagulare a sângelui total, 437
Howell, 438
de liză a cheagului euglobulinic, 438
de sângerare, 437
de trombină, 438
de tromboplastină parţială (PTT), 438
Quick, 438
Tinidazol, 379
Tioridazină, 544
Tipare moleculară, 136
Tiraj, 204, 212, 222, 309, 314
intercostal, 229
suprasternal, 229
TMP – SMX, 356
Tonsilectomie, 176, 283
TORCH, 142
Torsada vârfurilor, 292, 295, 296, 541
TOXAPEL, 532
Toxice methemoglobinizante, 533, 553
Toxicitatea digitalică, 317
Toxocara cani, cati, 286
Toxocaroză, 379
Toxoplasma gondii, 145
Transfuzii, 321
Transmitere genetică
în diagonală, 77
orizontală, 76
verticală, 72
Transplant
de cord, 251, 276, 277, 309
la copil şi adolescent, 277
cord-pulmon, 246
hepatic, 157
de măduvă osoasă (TM), 462
medular, 464
renal, 327
Transpoziţia
completă a vaselor mari, 267

corectată a vaselor mari, 268
vaselor mari, 248, 270, 283, 311, 312
Tratament
anticoagulant, 163
dietetic, 354, 373
al sindromului acut de deshidratare, 363
trombolitic, 163
Treponema pallidum, 144
Trichinella, 286
Trichobezoar, 337
Trichuris trichiura, 378
Tricocefaloza, 378
Trigliceridele cu lanţ mediu (MCT), 25, 93
Trihexifenidat, 545
Triptofan, 24, 27
Trismus, 544
Trisomia 21, 70
Trombocitopenia, 429, 442, 483
alloimună, 159
autoimună, 159
de consum, 159
neonatală, 158
Trombofiliile, 161
Tromboflebita sinusului lateral, 176
Trombotestul Owren, 438
Tromboza
arterei renale, 327
venei cave superioare, 268
Troponina I, 286
Troponina T, 286
Trunchiul arterial comun (TAC), 248, 269, 270, 311, 312
Tuberculom cerebral, 526
Tuberculoza, 186, 207
miliară, 223
pulmonară, 216
Tulburări
de conducere, 291
coreiforme, 273
extrapiramidale, 544
de ritm, 253, 273, 285
de ritm şi de conducere, 290
tromboembolice, 273
Tumori
abdominale maligne, 345
cerebrale, 526
Ulcerul gastro-duodenal, 332, 333, 341, 345
Ulei de parafină, 553
Unghii hipocratice, 247
Ureteropielografia retrogradă, 419
Urgenţa hipertensivă, 329
Uridin-difosfo-glucuroniltransferaza (UDPGT), 149
Urinom, 419
Urocultură, 411
cantitativă, 395, 410
Urografia
excretorie, 395, 411
intravenoasă, 419
"ruitura" diastolică, 64
accinare, 52, 53, 519
antihepatitică, 394
B, 55
antipertussis, 55
antipneumococică, 59, 176, 210, 424, 436
antipoliomielitică, 53
antirujeolică, 53
antituberculoasă, 53
antivariceloasă, 59
BCG, 468
Vaccinuri
combinate, 57
conjugate, 57
Vancomicină, 141, 281, 282, 356
Varicela, 172, 397
Vărsături, 336, 526
acute secundare, 336
ciclice, 340
cronice, 337
ocazionale, 336
psihogene, 340
Vârsta osoasă, 90
Vasculită, 285, 298, 300
imună, 62, 493
Schönlein-Henoch, 493
Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), 227
VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), 145
Vegetaţii adenoide, 173
Vegetale antidiareice, 354
VEMS, 170, 171, 231, 242
Ventilaţia
asistată, 180, 182, 258, 321
cu presiune pozitivă, 112
Ventriculita supurată neonatală, 125
„Ventricul drept papiraceu", 310
Ventriculografia, 503
Verapamil, 293, 295, 305
Vernix caseosa, 104
Vibrio cholerae, 351
Vigabratin, 516
Vinblastină, 458
Vincristina, 464, 472
Virus
citomegalic, 190, 284
Coxsakie, 196
ECHO, 196
Epstein-Barr, 186, 190, 439, 465, 468
gripal, 183, 187, 194
hepatitic
A (VHA), 144
B (VHB), 144, 387
C, 284, 388
D, 388
al imuno-deficienţei umane (HIV), 220
paragripal, 188
rubeolic, 142
rujeolos, 188
sincitial respirator (VSR), 183, 185, 190, 194
urlian, 188, 284, 309
varicelo-zosterian, 190, 284
Vitamina
A, 27
B1, 28
B2, 28

Vitamina
B6, 28, 549, 560
B12, 28
C, 28, 323, 539, 553, 554
D, 27, 94
E, 28
K, 28, 124, 540
Volumele pulmonare, 167
Volumul
cordului, 247
curent (VC), 167
expirator de rezervă (VER), 167
expirator maxim pe secundă (VEMS), 169, 231
inspirator de rezervă (VIR), 167
rezidual, 167
Wheezing, 64, 181, 184, 185, 191, 192, 193, 197, 225, 228, 229, 236, 241, 309, 313, 556
recurent, 183, 185, 241, 367, 380
WPW, sindromul, 296
Yersinia enterocolitica, 349
Zgomot Korotkof, 324
Zgomotele
cardiace, 285
I, 265
II, 252, 264, 265
Zidovudină, 143